



**SKRIPSI – TK141581
PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP
KETOPROFEN- β -CYCLODEXTRIN DENGAN
KOMBINASI H₂O TERLARUT DALAM CO₂
SUPERKRITIS**

**Oleh:
Septian Adi Gita Prastiyo
NRP. 2314 106 001**

**Sandy Endi Rahman
NRP. 2314 106 031**

**Dosen Pembimbing
Firman Kurniawansyah, ST., M.Eng.Sc., Ph.D
NIP. 1977 05 29 2003 12 1002**

**Dr. Ir. Sumarno, M.Eng
NIP. 1964 06 08 1991 02 1001**

**DEPARTEMEN TEKNIK KIMIA
FAKULTAS TEKNOLOGI INDUSTRI
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2017**



**FINAL PROJECT – TK141581
FORMATION OF INCLUSION COMPLEXS
KETOPROFEN- β -CYCLODEXTRIN WITH
COMBINATION DISSOLVED H₂O IN SUPERCRITICAL
CO₂**

**By:
Septian Adi Gita Prastiyo
NRP. 2314 106 001**

**Sandy Endi Rahman
NRP. 2314 106 031**

**Advisor
Firman Kurniawansyah, ST., M.Eng.Sc., Ph.D
NIP. 1977 05 29 2003 12 1002**

**Dr. Ir. Sumarno, M.Eng
NIP. 1964 06 08 1991 02 1001**

**CHEMICAL ENGINEERING DEPARTMENT
FACULTY OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2017**

LEMBAR PENGESAHAN

PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP KETOPROFEN - β -CYCLODEXTRIN DENGAN KOMBINASI H₂O TERLARUT DALAM CO₂ SUPERKRITIS

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Sarjana Teknik pada Program Studi S-1 Departemen Teknik
Kimia Fakultas Teknologi Industri Institut Teknologi Sepuluh
Nopember

Oleh :

SEPTIAN A.G.P

NRP. 2314106001

SANDY ENDI RAHMAN

NRP. 2314106031

Disetujui oleh Tim Penguji Tugas Akhir :

1. Firman K, ST., M.Eng.Sc., Ph.D
(Pembimbing I)
2. Dr. Ir. Sumarno, M.Eng
(Pembimbing II)
3. Prida Novarita T., ST., MT
(Penguji I)
4. Hikmatun Ni'mah, ST., MS., Ph.D
(Penguji II)
5. Dr. Eva Oktavia Ningrum, ST., MS
(Penguji III)

Handwritten signatures of the examiners:
.....
.....
.....
.....
.....



Surabaya, Juli, 2017

PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP KETOPROFEN- β -CYCLODEXTRIN DENGAN KOMBINASI H₂O TERLARUT DALAM CO₂ SUPERKRITIS

Nama : Septian Adi Gita Prastiyo (2314106001)
Sandy Endi Rahman (2314106031)
Departemen : Teknik Kimia FTI-ITS
Dosen Pembimbing 1 : Firman K, ST., M.Eng.Sc., Ph.D
Dosen Pembimbing 2 : Dr.Ir.Sumarno, M.Eng

ABSTRAK

Obat merupakan suatu bahan atau campuran bahan yang digunakan untuk menentukan diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit pada hewan atau manusia (Ansel, 1985). Ketoprofen merupakan salah satu jenis obat yang dikonsumsi secara oral. Ketoprofen termasuk dalam golongan *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Bounaceur dkk, 2006). Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks inklusi ketoprofen dalam β -cyclodextrin menggunakan karbon dioksida superkritis yang mengandung H₂O terlarut. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kadar H₂O terlarut dalam karbon dioksida superkritis terhadap presentase kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin yang terbentuk dan karakteristik kinerja obat. Dalam penelitian ini dioperasikan pada suhu (40°C) dan tekanan saturasi 90-240 bar serta suhu inklusi 50°C pada berbagai tekanan inklusi (80-120 bar). Saturasi dilakukan selama \pm 2 jam. Hasil dari produk tersebut, akan dianalisa dengan metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), Uji Disolusi (*Drug Release*), dan perhitungan *Drug Loading* dan Analisa GC (*Gas Chromatography*).

Kata kunci : Obat, Ketoprofen, β -cyclodextrin, Kompleks inklusi.

THE COMPLEXES INCLUSION FORMATION ON KETOPROFEN- β -CYCLODEXTRIN BY COMBINING DISSOLVED H₂O IN SUPERCRITICAL CO₂

Name : Septian Adi Gita Prastiyo (2314106001)
Sandy Endi Rahman (2314106031)
Departement : Teknik Kimia FTI-ITS
Advisor 1 : Firman K, ST., M.Eng.Sc., Ph.D
Advisor 2 : Dr.Ir.Sumarno, M.Eng

ABSTRACT

Drug is a mixture of substances that are used to determine the diagnosis, prevent, reduce, eliminate, cure disease in animals or humans (Ansel, 1985). Ketoprofen is one type of drug that is taken orally. Ketoprofen is a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) which has low solubility in water (Bounaceur dkk, 2006). The dissolution rate can be increased by making inclusion complex of ketoprofen in β -cyclodextrin using supercritical CO₂ containing dissolved H₂O. The purpose of this research is to know the effect of dissolved H₂O in supercritical CO₂ to the percentage of inclusion complexes of ketoprofen- β -Cyclodextrin formed and the performance characteristics of drugs. This research is operated at the temperatures (40°C), the saturation pressure (90-240 bar) and the temperature of inclusion 50°C on the various inclusions pressure (80-120 bar). Saturation is prepared during \pm 2 hours. Results Of the products, will be analyzed with Methods Differential Scanning Calorimetry (DSC), Scanning Electron Microscopy (SEM), Dissolution Test (Drug Release), Drug Loading calculation and GC (Gas Chromatography).

Keywords: Drug, Ketoprofen, β -Cyclodextrin, Complex Inclusion.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadiran Tuhan YME atas berkat kasih sayang dan anugerah-Nya yang telah memberi kemudahan dan kekuatan kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul “**Pembentukan Kompleks Inklusi terhadap Ketoprofen- β -cyclodextrin dengan Kombinasi H₂O Terlarut dalam CO₂ Superkritis**” yang merupakan salah satu syarat kelulusan bagi mahasiswa sarjana Teknik Kimia FTI-ITS Surabaya.

Dalam penyusunan proposal ini, penulis banyak mendapat bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dari beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Juwari, ST., M.Eng, Ph.D sebagai Ketua Jurusan Teknik Kimia FTI-ITS
2. Bapak Dr. Ir. Sumarno, M.Eng. selaku Ketua Laboratorium Teknologi Material Jurusan Teknik Kimia FTI – ITS.
3. Bapak Firman Kurniawansyah, ST., M.Eng.Sc., Ph.D selaku Dosen Pembimbing I atas bimbingan dan arahan yang sudah diberikan.
4. Bapak Dr.Ir. Sumarno, M.Eng selaku Dosen Pembimbing II atas bimbingan dan arahan yang sudah diberikan.
5. Bapak Setiyo Gunawan, ST, Ph.D selaku Sekretaris Jurusan Teknik Kimia FTI-ITS.
6. Bapak dan Ibu Dosen pengajar dan seluruh karyawan Departemen Teknik Kimia FTI-ITS.
7. Orang tua dan seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayang kepada kami.
8. Teman-teman Laboratorium Polimer yang telah memberikan bantuan dan keceriaan.
9. Teman-teman LJ 2014 telah memberikan bantuan dalam pembuatan proposal skripsi ini.

Semoga segala kebaikan dan keikhlasan yang telah diberikan mendapatkan balasan dari Tuhan YME. Akhir kata semoga proposal skripsi ini dapat bermanfaat untuk sekarang dan masa yang akan datang. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan proposal ini masih banyak terdapat kekurangan, sehingga saran dan kritik yang membangun dari pembaca sangat diperlukan.

Surabaya, Juli 2017

Penyusun

DAFTAR ISI

Cover	i
Lembar Pengesahan	ii
Abstrak	iii
Abstract	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	viii
Daftar Tabel	x
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Perumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 <i>Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i> (NSAID)	5
II.2 Ketoprofen	5
II.3 <i>Cyclodextrin</i>	6
II.4 Kompleks Inklusi	7
II.4.1 Pembentukan kompleks inklusi dengan <i>Supercritical</i>	8
II.5 Fluida Superkritis	8
II.6 Kelarutan H ₂ O dalam CO ₂ Superkritis	10
BAB III METODE PENELITIAN	11
III.1 Variabel Penelitian	11
III.2 Bahan Penelitian Bahan yang digunakan	11
III.3 Peralatan Penelitian	11
III.4 Prosedur penelitian	12
III.5 Blok Diagram	14
III.6 Karakterisasi Hasil	15
III.6.1 <i>Drug Loading</i>	15
III.6.2 <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	16
III.6.3 <i>Drug Release</i>	17
III.6.4 <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	18

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
IV.1 Karakterisasi Kompleks Inklusi dengan metode (DSC) ...	19
IV.1.1 Pengaruh Tekanan Saturasi Air terhadap Pembentukan Kompleks Inklusi	22
IV.2 Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji <i>Drug Loading</i>	24
IV.3 Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji <i>Drug Release</i>	25
IV.4 Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji (SEM)	28
IV.5 Kadar Air Terlarut dalam CO ₂ Superkritis	33
IV.6 Karakterisasi % mol Gas CO ₂ dengan Uji <i>Gas Chromatography</i> (GC)	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
V.1 Kesimpulan	39
V.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	xi
DAFTAR NOTASI	xv
APPENDIKS A	xvii
APPENDIKS B	xxi
APPENDIKS C	xxvii
APPENDIKS D	xxxi
APPENDIKS E	xxxiii

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Struktur Ketoprofen	5
Gambar II.2 Struktur β -Cyclodextrin	6
Gambar II.3 Pembentukan Kompleks inklusi	6
Gambar II.4 Diagram PT Karbon Dioksida Murni	9
Gambar II.5 Kadar Air Terlarut dalam CO ₂	10
Gambar III.1 Peralatan Pembentukan Kompleks inklusi obat polimer-Air dengan Teknik Super critical Fluid	12
Gambar IV.1.1 Perbandingan Termogram DSC Kompleks Inklusi 120 bar 2 jam	20

Gambar IV.1.2	Perbandingan Termogram DSC Kompleks Inklusi 120 bar 3 jam	20
Gambar IV.1.3	Perbandingan Termogram DSC Material Murni dengan Produk Kompleks Inklusi	21
Gambar IV.1.1.1	Presentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk terhadap Tekanan Saturasi Air dan Waktu Pengadukan yang berbeda	23
Gambar IV.2.1	Persentase Drug Loading Terhadap Tekanan Inklusi	24
Gambar IV.3.1	Presentase Ketoprofen Terlarut terhadap Waktu Disolusi.....	26
Gambar IV.4.1	Hasil Analisa SEM ketoprofen murni dengan perbesaran 1000x	28
Gambar IV.4.2	Hasil Analisa SEM β -Cyclodextrin murni Dengan perbesaran 1000x	29
Gambar IV.4.3	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 100 bar dengan waktu pengadukan 2 jam pada perbesaran 1000x	29
Gambar IV.4.4	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 90 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x	30
Gambar IV.4.5	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 100 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x	31
Gambar IV.4.6	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 110 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x	32
Gambar IV.4.7	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 120 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x	32
Gambar IV.4.8	Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 120 bar Pada Waktu Pengadukan 2 jam dengan Perbesaran 10.000x	33
Gambar IV.5.1	Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Berbagai Tekanan dan Temperatur	35

Gambar IV.6.1 Hasil Analisa GC untuk Gas CO ₂ standard ...	36
Gambar IV.6.2 Hasil Analisa GC Gas CO ₂ pada Tekanan 90 bar pada waktu saturasi 2 jam	37
Gambar IV.6.3 Perbandingan konsentrasi CO ₂ terhadap variabel tekanan saturasi	38

DAFTAR TABEL

Tabel II.2.1 Data kelarutan Ketoprofen	6
Tabel IV.3.1 Hasil Penentuan Laju Disolusi Kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin Setelah 45 menit	27

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Dewasa ini obat memiliki peranan penting didalam dunia kesehatan, sehingga obat masih sangat berpotensi untuk dikembangkan. Obat merupakan suatu bahan atau campuran bahan yang digunakan untuk menentukan diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit pada hewan atau manusia (Ansel dkk, 1985). Namun dari berbagai jenis obat, ada yang memiliki sifat sukar larut atau tidak mudah larut. Absorpsi obat-obatan yang kelarutannya rendah dalam air berpengaruh terhadap rendahnya bioavailabilitas obat tersebut dalam tubuh. (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1989; Talari dkk, 2010)

Berdasarkan survei di Amerika Serikat, pemakaian obat NSAID (*Non-Steroidal Anti Inflammation Drug*) paling sering digunakan dalam pengobatan. Dari 30 juta tablet dan 70 juta resep di preskripsi per tahunnya di Amerika Serikat. (Scott dkk, 2002). Menurut laporan *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* salah satu jenis obat NSAID yang sering digunakan adalah ketoprofen. Pada tahun 2007 dan 2008 untuk obat ketoprofen meningkat 52 %, Ibuprofen 57 %, dan diklofenak 18 % di Negara Eropa. Ketoprofen merupakan zat aktif yang sering digunakan di dunia farmasi dan memiliki kepolaran yang sangat rendah. Obat ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu 0.13 g/l pada 298.2 K (Bounaceur dkk, 2006).

Siska dan Nur (2013) melakukan penelitian pembentukan kompleks inklusi ketoprofen dalam β -Cyclodextrin dengan teknologi *Supercritical Fluid (SCF)* menggunakan *physical mixture*. Sejumlah air (20-100% (w/w)) ditambahkan pada campuran ketoprofen- β -Cyclodextrin. Kemudian campuran disaturasi dengan karbon dioksida superkritis selama 2 jam pada suhu operasi 50°C dengan tekanan 80-240 bar. Pada tekanan 240 bar dengan penambahan air sebanyak 20% (w/w) menghasilkan

kompleks inklusi sebesar 100%. Namun analisa *drug loading* dan analisa *drug releasenya* tidak terlalu tinggi.

Joshua dkk (2015) melakukan penelitian pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin menggunakan kadar H₂O terlarut dalam karbon dioksida superkritis. Dengan suhu 30°-50°C dan tekanan penjenjutan 150-200 bar, Diperoleh kompleks inklusi tertinggi sebesar 100% pada suhu saturasi 40°C dan 45°C dengan tekanan inklusi 180 bar. Namun persentase kompleks inklusi yang tinggi tersebut tidak disertai dengan tingginya *drug loading* dan *drug releasenya*.

Rizki Rahim dkk (2016) melakukan penelitian pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin menggunakan kadar H₂O terlarut dalam karbon dioksida superkritis. Dengan suhu 50°C pada tekanan 110 bar didapat pembentukan kompleks inklusi 91,93 % dengan waktu pengadukan 1,5 jam. Namun besarnya % *drug loading* dan *drug release* masih belum maksimal.

Pembentukan kompleks inklusi menggunakan teknologi CO₂ superkritis telah dilakukan oleh beberapa peneliti diatas, namun karakteristik kinerja obat yang dihasilkan masih belum optimal (*drug loading* dan *drug release*). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pembentukan kompleks inklusi ketoprofen β -Cyclodextrin menggunakan CO₂ superkritis dengan mengoptimalkan kompleks inklusi yang 100 % disertai tingginya *drug loading* dan *drug releasenya*. Hal ini tentu dapat meningkatkan kelarutan obat yang dapat bekerja secara maksimal.

I.2 Perumusan Masalah

Kompleks inklusi terbentuk melalui proses penyisipan ketoprofen (molekul *guest*) ke dalam rongga dari molekul β -Cyclodextrin (molekul *host*). β -Cyclodextrin (molekul *host*) mempunyai sifat hidrofilik pada bagian luar dan rongga bagian dalam hidrofobik pada bagian rongga dalamnya. Sifat hidrofilik menyebabkan β -Cyclodextrin larut dalam air, tetapi dengan

rongga yang bersifat hidrofobik akan menyediakan ruang yang sesuai dengan ukuran molekul non-polar (Savjani dkk, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Rizki Rahim dkk (2016) dengan melarutkan H₂O kedalam CO₂ super kritis dan mendapatkan prosentase kompleks inklusi sebesar 91,93 % pada suhu saturasi 40°C. Namun dilihat dari kinerja obat didapatkan hasil yang tidak terlalu tinggi. H₂O yang terlarut dalam CO₂ superkritis dapat meningkatkan *water content* tersebut menyebabkan mudahnya molekul ketoprofen berdifusi masuk ke dalam rongga *β-Cyclodextrin*. Namun jumlah *water content* yang ada didalam rongga tidak boleh terlalu tinggi. Hal ini karena pada saat dilakukan dekompresi terjadi ketidakstabilan yang menyebabkan *water content* tersebut hilang. Sehingga akan mempersulit lepasnya ketoprofen ketika dalam media disolusi. Maka perlu mempelajari pengaruh kadar H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis untuk mendapatkan presentasi pembentukan kompleks inklusi yang tinggi dan karekterisasi kinerja obat.

Pembentukan kompleks inklusi juga dipengaruhi dengan kondisi operasinya, yang meningkatkan H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis yang dapat merenggangkan rongga *β-Cyclodextrin*, sehingga molekul ketoprofen dapat masuk dengan mudah kedalam rongga tersebut. Namun semakin tinggi tekanan pada kondisi operasi menyebabkan molekul ketoprofen yang telah masuk kedalam rongga *β-cyclodextrin* keluar kembali saat dilakukakn dekompresi ini dikarenakan *β-cyclodextrin* memiliki batas volume didalam rongganya. Oleh karena itu perlu mempelajari lebih lanjut tentang pengaruh kondisi operasi yang sesuai agar memperoleh presentasi pembentukan kompleks inklusi yang tinggi dengan kinerja obat yang baik.

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah:

1. Mempelajari pengaruh kadar H_2O terlarut dalam CO_2 superkritis terhadap presentasi kompleks inklusi ketoprofen β -*Cyclodextrin* yang terbentuk dan karakterisasi kinerja obat.
2. Mempelajari pengaruh kondisi operasi terhadap presentasi pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin* dan kinerja obat.

I.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan inovasi dalam upaya pengembangan pemrosesan pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin* dengan aplikasi teknologi fluida superkritis.
2. Mendapatkan produk kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin* yang berkarakteristik unggul dalam penghantaran obat (*drug delivery*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) merupakan zat terapeutik yang biasanya digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan anti-inflamasi. NSAID dapat diklasifikasikan dalam beberapa kelas berdasarkan struktur kimianya, yakni *salicylates*, *propionic*, *acetic*, *enolic* (*Oxicam*) dan *fenamic acid derivatives*; *sulphonanilides* dan lain-lain. Beberapa obat yang tergolong NSAID adalah *ketoprofen*, *ibuprofen*, *naproxen*, dan aspirin (Schetchikova, 2009)

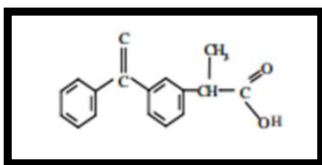
II.2 Ketoprofen

Ketoprofen atau asam 2-(3-benzoylphenyl)-propionat merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (NSAID) yang merupakan komponen aktif yang sering dijumpai dalam obat komersial (Bounaceur dkk, 2006). Komponen ini berfungsi sebagai analgesik, anti-peradangan, dan antipiretik yang menghambat sintesis prostaglandin (Sugita dkk, 2009). Berdasarkan struktur molekulnya, *ketoprofen* dapat dibentuk menjadi senyawa kompleks inklusi dengan *cyclodextrin*, karena *ketoprofen* memiliki gugus gugus fenil non polar yang dapat masuk ke dalam rongga *cyclodextrin* yang bersifat lipofilik (Loftsson dkk, 2005). *Ketoprofen* memiliki waktu paruh eliminasi dalam plasma darah sekitar 1,5-2 jam. Konsentrasi *ketoprofen* yang bertahan dalam plasma darah setelah 24 jam hanya sekitar 0,07 mg/L. (Shohin dkk, 2011) Kelarutan *ketoprofen* dalam air murni pada suhu 22°-24°C sebesar 0,010 mg/mL dan kelarutan intrinsiknya dalam air pada suhu 37°C sebesar 0,253 mg/mL (Shohin dkk, 2012). *Ketoprofen* akan meningkat seiring dengan meningkatnya pH media. (Shohin dkk, 2011).

Berikut data kelarutan ketoprofen yang dipengaruhi oleh pH disajikan dalam table II.2.1.

Tabel II.2.1 Data Kelarutan ketoporfen (Shohin dkk, 2012)

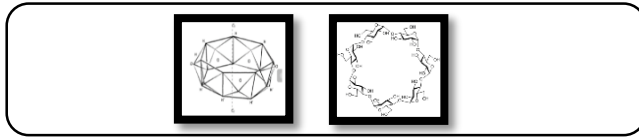
pH Media	Kelarutan ketoprofen pada suhu 37°C (mg/mL)
1,2	0,13
4,6	0,49
6,8	40,76 ± 0,01



Gambar II.1 Struktur *Ketoprofen* (Asyarie, 2007)

II.3 Cyclodextrin

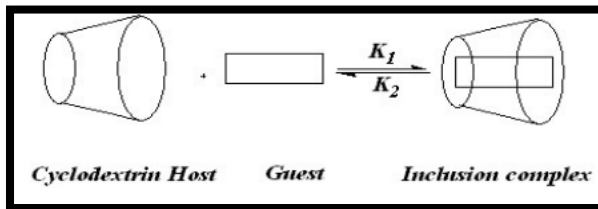
Cyclo-(symbol alfa)-(1-4)-*Glucoheptaoside* atau biasa dikenal dengan β -*cyclodextrin* atau β CD merupakan polisakarida siklik yang terdiri dari tujuh unit (α)-D-*Glucose* (glukopiranososa). Struktur *Cyclodextrin* mirip dengan torus atau donat yang sebenarnya menyerupai cone (Khan dkk, 2013). Rongga yang terdapat dalam molekul *Cyclodextrin* mempunyai rata-rata diameter sebesar 7.8 Å *Cyclodextrin* mempunyai karakter yang tahan terhadap efek degradasi yang diakibatkan oleh enzim didalam tubuh manusia (Davis, 2004). Faktor penting yang perlu diperhatikan dalam pemanfaatan β -*Cyclodextrin* dalam sistem penghantaran obat adalah ketersediaan secara komersial, status perundang-undangan dan status serta perlindungan paten.



Gambar II.2 Struktur β –Cyclodextrin (Bounaceur dkk, 2007)

II.4 Kompleks Inklusi

Teknik pembentukan kompleks inklusi digunakan untuk meningkatkan kelarutan air maupun laju disolusi obat. Pembentukan kompleks inklusi adalah dengan memasukkan molekul obat (*guest*) ke dalam rongga suatu bahan (*host*) untuk membentuk suatu kompleks yang stabil.



Gambar II.3 Pembentukan Kompleks inklusi

Teknik pembentukan kompleksasi terdapat beberapa macam, diantaranya adalah:

1. *Grinding*

Metode ini dilakukan dengan menyiapkan drug (*guest*) dan polimer (*host*), bahan drug dan polimer disiapkan untuk digiling terlebih dahulu sebelum digunakan sebagai media kompleks inklusi.

2. *Kneading*

Metode ini pada dasarnya dengan menambahkan sedikit air kedalam polimer hingga membentuk larutan pasta, setelah itu menambahkan obat ke dalam larutan polimer yang telah menjadi pasta, dan kemudian campuran diremas dan

dikeringkan. Setelah pengeringan campuran ditumbuk menggunakan alat penumbuk lesung dan alu. Bahan yang terbentuk digunakan untuk media kompleks inklusi.

3. Fluida Superkritis

Metode fluida superkritis saat ini banyak digunakan untuk pengecilan ukuran partikel bahan. Saat partikel bahan larut dalam media fluida superkritis, partikel tersebut dapat dikristalkan, untuk mengecilkan ukuran partikel dari sebelumnya dan fluida superkritis dapat membuat bahan meningkatkan kelarutannya. Metode ini dapat membuat ukuran diameter partikel bahan menjadi 5-2000 nm.

4. *Spray Drying*

Metode ini menyiapkan larutan obat dan *Cyclodextrin* menggunakan *solvent* yang cocok. Larutan kemudian diaduk untuk mencapai kesetimbangan, berikutnya *solvent* yang terkandung dalam larutan obat dan *cyclodextrin* akan dihilangkan menggunakan *spray drying* (Savjani dkk, 2012).

II.4.1 Pembentukan kompleks inklusi dengan *Supercritical*

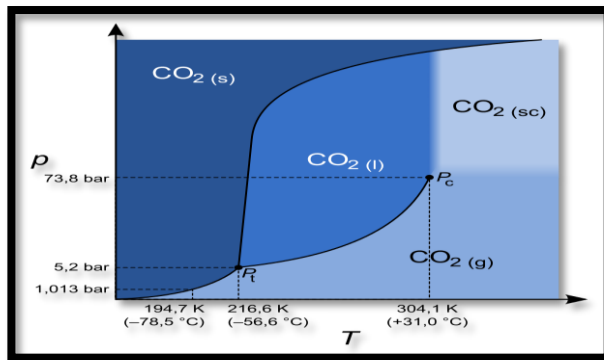
Anti-Solvent: Cyclodextrin dan obat terlarut didalam *solvent*. Lalu larutan dimasukan ke dalam bejana bertekanan pada kondisi dibawah superkritisnya. Saat larutan berkontak dengan fluida superkritis, lalu fluida superkritis membantu obat masuk ke dalam rongga *cyclodextrin* yang juga dibantu oleh efek dari *aqueous solution*. (Siripurapu dkk, 2002)

II.5 Fluida Superkritis

Fluida super kritis didefinisikan sebagai fluida pada kondisi di atas titik kritis. Seperti halnya gas, fluida superkritis menunjukkan viskositas yang relative lebih rendah dan difusifitas yang relatif lebih tinggi dibandingkan fase liquidnya. Selain itu fluida superkritis mempunyai densitas yang cukup tinggi yang menyerupai densitas cairan. Sehingga terdapat hubungan antara kekuatan pelarutan dengan densitas, sehingga untuk fluida

superkritis dapat diatur kekuatan pelarutannya dengan mengatur tekanan dan suhu (Pasquali dan Bettini, 2008; Hugh dan Krukoni, 1986)

Senyawa CO_2 merupakan *solvent* yang bagus untuk untuk molekul non-polar dengan berat molekul yang rendah. CO_2 merupakan *solvent* yang lemah untuk polimer dengan berat molekul yang besar. Sangat sedikit polimer yang menunjukkan kelarutan yang baik dalam CO_2 murni pada kondisi biasa, tetapi kelarutan CO_2 dalam polimer cukup baik.



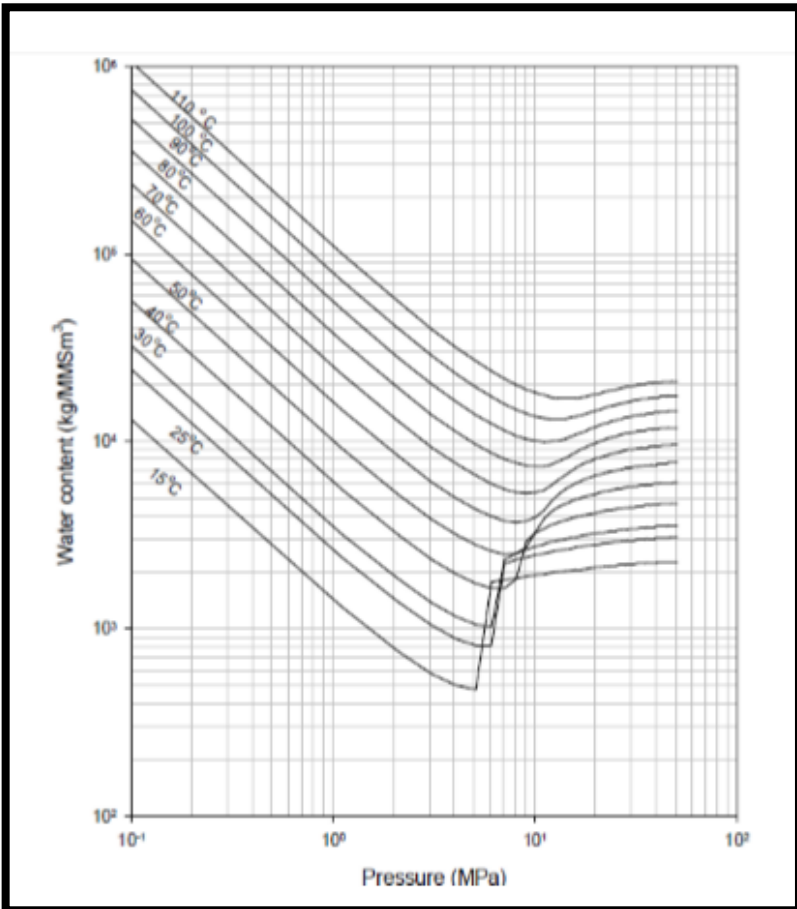
Gambar II.4 Diagram PT Karbon Dioksida Murni

Karbon dioksida (CO_2) dapat larut dalam banyak polimer, sehingga bisa digunakan sebagai *solvent* atau *plasticizer*. Karbon dioksida superkritis merupakan *solvent* yang tidak berbahaya dan merupakan alternatif untuk mengganti *solvent* organik dan chlorofluor carbon. Beberapa sifatnya yang menguntungkan antara lain:

1. CO_2 tidak beracun, tidak mudah terbakar, *inert*, dan relatif tidak mahal.
2. Kondisi superkritisnya mudah dicapai $T_c=304$ K dan $P_c=7.38$ Mpa.
3. Solvent CO_2 mudah dipisahkan depressurisasi sederhana.
4. Densitasnya dapat diatur dengan mengatur tekanan.

II.6 Kelarutan H₂O dalam CO₂ Superkritis

Dengan melarutkan H₂O dalam CO₂ superkritis, CO₂ superkritis akan mengikat H₂O sehingga memaksimalkan kontak dengan permukaan material.



Gambar II.5 Kadar Air Terlarut dalam CO₂ (Salari dkk, 2008).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini akan mempelajari pembentukan kompleks inklusi Ketoprofen- β -Cyclodextrin dengan teknologi *Supercritical Fluid* (SCF).

III.1 Variabel Penelitian

Variabel tetap yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Perbandingan obat-polimer: 1:5 (w/w)
2. Temperature saturasi ($^{\circ}\text{C}$): 40°C
3. Temperatur tangki inklusi ($^{\circ}\text{C}$): 50°C
4. Waktu Saturasi : 2 Jam
5. Waktu Inklusi : 2 Jam dan 3Jam

Variabel Berubah Penelitian:

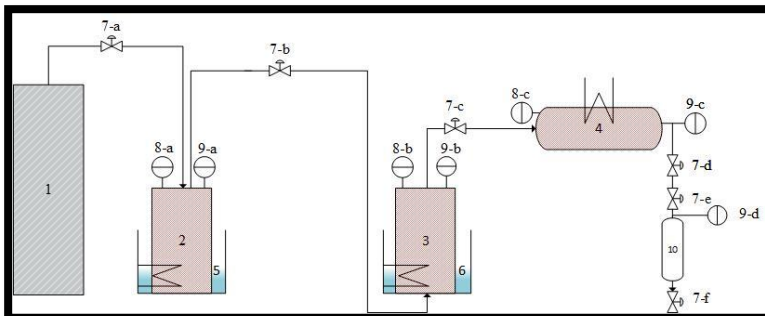
1. Tekanan tangki saturasi air (bar): 90, 100, 150, 220, 245
2. Tekanan tangki inklusi (bar) : 80, 90, 100, 110, 120

III.2 Bahan Penelitian Bahan yang digunakan adalah:

1. Obat: Ketoprofen 99.85% (PT. Kimia Farma)
2. Polimer: β -Cyclodextrin (PT. Sigma Aldrich)
3. Fluida: Karbondioksida 99% (PT. Samator)
4. Air: Bidest (PT. IkapharmindoPutramas)

III.3 Peralatan Penelitian

Peralatan penelitian pembentukan kompleks inklusi dengan *Supercritical Fluid* (SCF) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.1 berikut ini:



Gambar III.1 Peralatan Pembentukan Kompleks inklusi obat polimer-Air dengan Teknik *Super critical Fluid*

Keterangan Alat:

1. Tabung gas CO ₂	2. Gas Supply
3. Tangki pelarutan air dalam CO ₂ superkritis	4. Tangki inklusi dilengkapi Tape Heater
5. Bak pemanas/pendingin	6. Bak pemanas
7. Valve	8. Indikator tekanan
9. Indikator suhu	10. Sampel Tabung Gas CO ₂

III.4 Prosedur penelitian

A. Persiapan Bahan

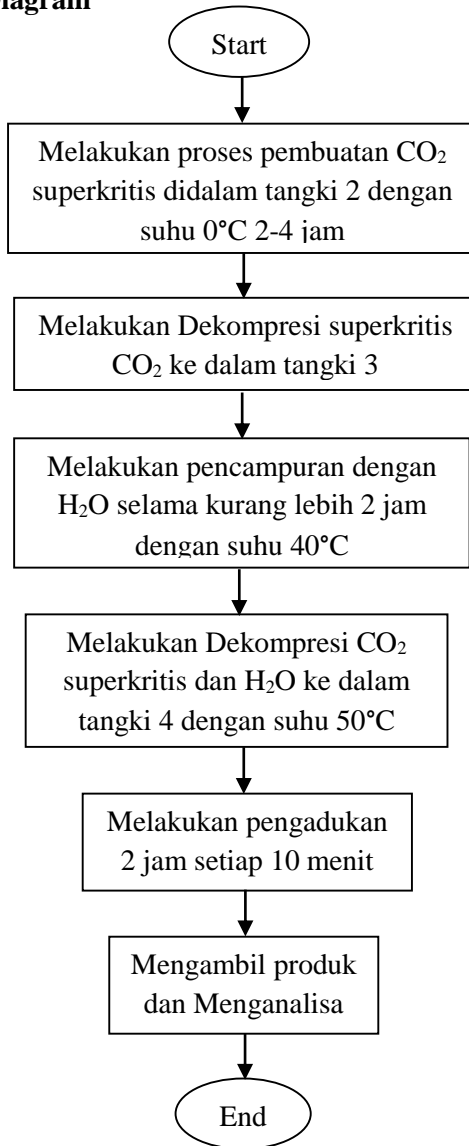
1. Menimbang ketoprofen dan β -Cyclodextrin sebanyak total 1 gram dengan perbandingan komposisi berat 1:5.
2. Memasukan campuran kedalam tangki inklusi.

B. Pembentukan Kompleks Inklusi

1. Mengisi bak 5 dengan campuran air es dan garam mencapai suhu $\pm 0^{\circ}\text{C}$.
2. Menutupkan valve 7b, 7c, 7d dan 7e kemudian membuka valve 7a untuk mengalir kan gas karbondioksida dari tangki 1 kedalam gas supply no.2. Kondisi ini dijaga selama ± 2 jam.
3. Mengisi tangki no.3 dengan bidest. Menjaga Kondisi di tangki no.3 pada suhu sesuai variabel.
4. Menghidupkan tape heater dan mengatur temperatur (9c) sesuai dengan variabel

5. Menutup valve 7a kemudian mengganti es batu pada bak dengan air panas hingga dicapai temperature sesuai dengan temperature saturasi air yang digunakan menurut variabel yang telah ditetapkan selama ± 15 menit sehingga tekanan (8a) melewati tekanan kritis karbondioksida (73,38 bar).
6. Menutup Valve 7a, 7c, 7d, dan 7e kemudian membuka valve 7b untuk mengalirkan karbondioksida super kritis kedalam tangki no. 3 hingga tercapai tekanan variabel.
7. Penjenuhan H_2O di dalam tangki no. 3 dilakukan selama ± 2 jam.
8. Setelah saturasi tercapai, membuka valve 7c untuk mengalirkan karbondioksida superkritis yang mengandung H_2O terlarut menuju tangki no. 4 hingga tekanan tangki no. 3 dan no. 4 seimbang, kemudian menutup valve 7c.
9. Membuka Valve 7d dan mengalirkan CO_2 Super kritis hingga mencapai tekanan sesuai variabel
10. Melakukan saturasi campuran selama ± 2 jam hingga larutan homogen dengan pengadukan setiap 10 menit selama 2 menit.
11. Membuka valve 7e untuk mengeluarkan karbondioksida. Produk yang dihasilkan diambil dari dalam tangki no. 4.
12. Menyimpan produk dalam desikator dan menganalisa produk.

III.5 Blok Diagram



III.6 Karakterisasi Hasil

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini berupa partikel yang merupakan produk kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin.

III.6.1 Penentuan Perolehan Kembali Ketoprofen Dalam Produk (*Drug Loading*)

Untuk mengetahui rasio ketoprofen yang ada di dalam kompleks inklusi maka dilakukan *Drug Loading*.

A. Pembuatan Kurva Kalibrasi *Drug Loading*

Sebanyak 10 mg ketoprofen dilarutkan dalam etanol aquadest (1:1 rasio volume) dan diencerkan hingga konsentrasi 1 mg/mL. Kemudian dibuat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 24, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$ dengan cara pengenceran. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen dilakukan dengan spektrofotometer tipe *Genesys 10 UV-Vis*. Mengukur absorbansi larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 24, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang maksimum yaitu 206 nm. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat kurva kalibrasi dan persamaan regresi antara konsentrasi ketoprofen dan absorbansi.

B. Penentuan Persentase *Drug Loading*

Sampel dilarutkan di dalam larutan etanol-aquadest (1:1 rasio volume) sampai 100 kali pengenceran dan diaduk selama 30 menit pada kecepatan 500 rpm. Sebanyak 10 ml larutan diambil untuk diketahui konsentrasi ketoprofen terlarut menggunakan spektrofotometer tipe *Genesys 10 UV-Vis* dengan mengamati absorbansinya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen 206 nm. Absorbansi yang didapat kemudian diplotkan pada kurva kalibrasi untuk mendapatkan nilai konsentrasi akhir larutan. Konsentrasi akhir larutan yang diperoleh digunakan untuk mengetahui berat ketoprofen dalam sampel kompleks inklusi. Nilai kadar ketoprofen diperoleh dengan membandingkan berat ketoprofen dalam kompleks inklusi dan berat ketoprofen sebelum

proses inklusi. Persentase dan efisiensi drug loading dapat dihitung menggunakan persamaan dibawah ini :

$$\text{Efisiensi} = \frac{\text{actual drug loading}(\% \frac{w}{w})}{\text{theoretical drug loadin}(\% \frac{w}{w})} \times 100 \%$$

(Sze Tu, 2002)

III.6.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu alat dari Thermal Analyzer yang dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan (Ginting, 2005). Analisa ini bertujuan untuk mengetahui terjadinya perubahan dari property termal Glass transition temperature (Tc) pada kompleks inklusi yang dihasilkan, maka dilakukan analisa DSC. Sampel ditimbang sebanyak 4.5-5 mg dan diletakkan didalam pan. Sampel dalam pan ditutup dengan stainless steel. Alat DSC dihidupkan dengan mengalirkan gas nitrogen dan diatur kenaikan temperatur 2°C per menit. Untuk kalibrasi temperature dan panas DSC, pada alat diletakkan blanko berupa pan kosong dan sampel berisi zat pengkalibrasi yaitu indium dan/atau seng. Setelah kalibrasi selesai, sampel indium dan/atau seng diganti dengan sampel yang akan diukur, dan pan blanko tetap pada posisi semula selama pengukuran (Wahab, 2010). Untuk menentukan persentase inklusi Ketoprofen dalam β -Cyclodextrin, menggunakan persamaan :

$$\% \text{ Kompleksasi} = \left(1 - \frac{\Delta Hm \text{ produk}}{\Delta Hm \text{ kp}} \right) \times 100\%$$

(Grandelli, 2013)

Dimana :

ΔHm^{kp} = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*)
pada ketoprofen murni

(J/g)
 $\Delta Hm^{\text{produk}}$ = perubahan entalpi peleburan (*heat of fusion*)
pada ketoprofen setelah Kompleksasi (J/g)

III.6.3 Uji Disolusi (*Drug Release*)

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya obat dari bentuk padatan dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Uji disolusi dibutuhkan untuk mengetahui seberapa cepat obat dapat melarut di medianya. Media disolusi yang digunakan adalah larutan buffer phosphate pH 7.4 yang merupakan pH darah manusia (Arida dkk, 2007).

A. Pembuatan Kurva Kalibrasi *Drug Release*

Sebanyak 10 mg ketoprofen dilarutkan dalam media disolusiya itu larutan *buffer phosphate* pH 7,4 dan diencerkan hingga konsentrasi 1mg/mL. kemudian dibuat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 µg/mL dengan cara pengenceran. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen dilakukan dengan spektrofotometer tipe *Genesys 10 UVVis*. Mengukur absorbansi larutan ketoprofen dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 µg/mL pada panjang gelombang maksimum yaitu 208 nm. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat kurva kalibrasi dan persamaan regresi antara konsentrasi ketoprofen dan absorban.

B. Penentuan Persentase *Drug Release*

Produk dilarutkan di dalam *buffer phosphate* pH 7.4 sebanyak 600 mL dan diaduk pada kecepatan 100 rpm pada temperatur ± 37 oC. Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, dan 120 menit. Tiap pengambilan dilakukan pada tempat yang sama dan volume sampel yang diambil digantikan dengan 10 mL media disolusi. Mengukur absorbansi larutan menggunakan spektrofotometer tipe *Genesys 10 UV-Vis* pada 209 nm. Absorbansi yang didapat kemudian diplotkan pada kurva kalibrasi untuk mendapatkan nilai konsentrasi ketoprofen dalam sampel.

Kadar ketoprofen sebenarnya dalam sampel dapat diperoleh dengan memperhitungkan pengenceran 10 mL dari

media disolusi setiap kali pengambilan sampel, sehingga kadar ketoprofen dapat dihitung, dengan persamaan Wurster:

$$C_n = C'_n + \frac{10}{600} \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

Dengan:

- C_n = kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi (mg/mL)
- C'_n = kadar ketoprofen yang terbaca pada spektrofotometer UV-Vis (mg/mL)
- C_s = kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/mL)

(Kusuma R, 2008)

III.6.4 *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

SEM digunakan untuk mengetahui aspek mikroskopi dari material murni (ketoprofen dan β -Cyclodextrin). Perbedaan pada bentuk Kristal dari material murni dengan produk inklusi mengindikasikan susunan dari kompleks inklusi.

(Mira dkk, 2010)

III.6.5 *Gas Chromatography* (GC)

Kromatografi gas merupakan metode yang dinamis untuk pemisahan senyawa-senyawa organik yang mudah menguap dan senyawa-senyawa gas anorganik dalam suatu campuran (Gandjar & Rohman, 2007).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

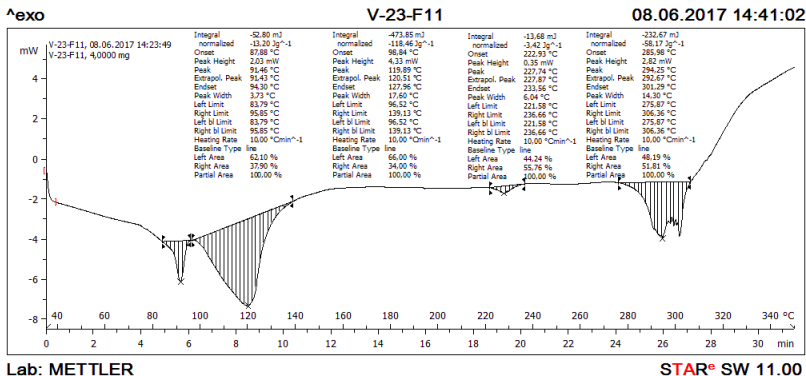
Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi non steroid (NSAID) yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Bounaceur dkk, 2006). Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan pada ketoprofen yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi. Pada pembentukan kompleks inklusi, ketoprofen berperan sebagai molekul tamu (guest) dalam oligomer β -Cyclodextrin (*host molecule*). (Savjani dkk, 1996). Pada penelitian ini pembentukan inklusi Ketoprofen- β - Cyclodextrin dilakukan dengan melarutkan H₂O dalam CO₂ superkritik pada temperature konstan 50°C pada tekanan 80, 90, 100, 110 dan 120 bar dengan pengadukan selama 2-3 jam dengan interval 1 jam.

Hasil produk kompleks inklusi akan di karakterisasi menggunakan analisa termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *drug loading*, *drug release*, uji *Scanning Electron Microscope* (SEM), dan uji Gas Chromatography (GC). Analisa DSC untuk mengetahui perubahan properti material. *Drug loading* untuk mengetahui persentase ketoprofen setelah proses. *Drug release* untuk mengetahui persentase laju disolusi produk kompleks inklusi. Uji *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk melihat perubahan morfologinya. Kemudian Uji *Gas Chromatography* (GC) untuk mengetahui % mol konsentrasi CO₂.

IV.1 Karakterisasi Kompleks Inklusi dengan metode Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) adalah teknik analisa yang mengukur perbedaan kalor yang masuk ke dalam sampel dan pembanding sebagai fungsi temperatur. Uji analisa ini dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan. (Ginting dkk, 2005).

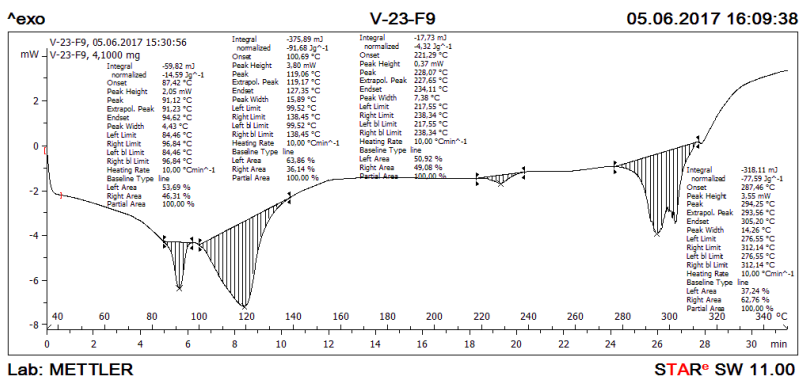
Berikut ini adalah properti termal yang dimiliki oleh produk inklusi 120 bar 2 jam dan 3 jam:



Gambar IV.1.1 Termogram DSC Produk Komplek Inklusi 120 bar dengan pengadukan selama 2 jam

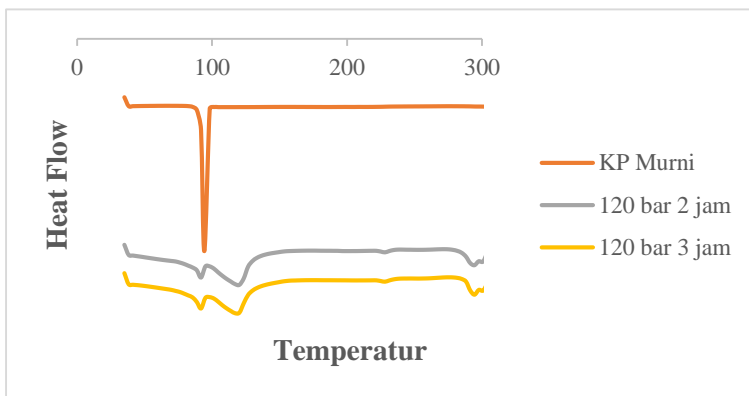
Gambar IV.1.1 Terlihat bahwa produk kompleks inklusi 120 bar 2 jam memiliki area endotermik pada temperature antara 83,79-95,85°C.

Produk inklusi ini memiliki melting point pada 91,46°C yang ditunjukkan dengan puncak area endotermiknya. Sedangkan properti termal yang dimiliki oleh produk kompleks inklusi 120 bar 3 jam dapat diketahui melalui hasil DSC berikut ini:



Gambar IV.1.2 Termogram DSC Produk Komplek Inklusi 120 bar dengan pengadukan selama 3 jam

Gambar IV.1.2 Terlihat bahwa produk kompleks inklusi 120 bar 2 jam memiliki area endotermik pada temperature antara 84,46-96,84°C. Produk inklusi ini memiliki melting point pada 91,12°C yang ditunjukkan dengan puncak area endotermiknya.



Gambar IV.1.3 Perbandingan Termogram DSC Material Murni dengan Produk Kompleks Inklusi

Pada Gambar IV.1.3 menunjukkan ketoprofen murni dengan produk kompleks inklusi pada tekanan 120 bar 2 jam dan 3 jam pengadukan. Pengaruh perubahan *Melting Point* pada gambar tersebut menunjukkan hilangnya atau berkurangnya area endotermik dari ketoprofen menunjukkan terjadinya inklusi sehingga perlunya membandingkan perubahan area endotermik produk inklusi dengan termogram property murni. (Van Hees, 1999).

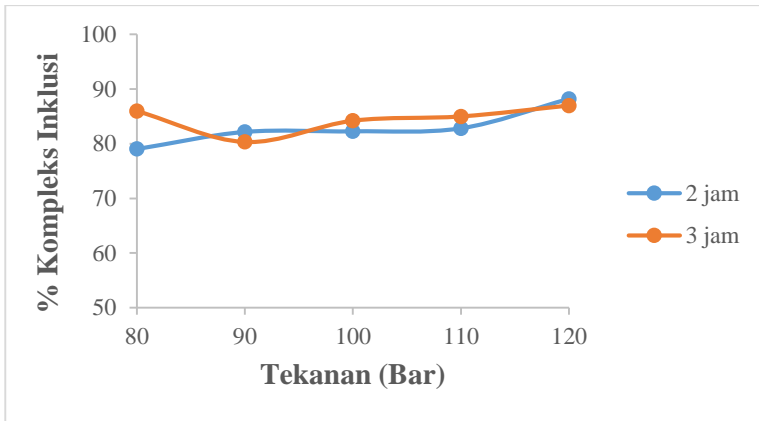
Melting Point Ketoprofen murni pada Gambar IV.1.3 didapatkan suhu sebesar 94,52°C dengan area endotermik antara 85,21°C-99,62°C. Pada produk inklusi 120 bar 2 jam memiliki *Melting Point* 91,46°C dengan area endotermik pada temperature antara 83,79°C-95,85°C. Dan pada produk inklusi 120 bar 3 jam memiliki *Melting Point* 91,12°C. Hal ini menunjukkan bahwa

ketoprofen sebagai molekul guest akan menghilang atau terjadi pergeseran ke suhu yang lebih rendah dikarenakan ketoprofen sebagai molekul guest terinklusi ke dalam rongga β -Cyclodextrin sebagai molekul host (Manca dkk, 2005).

Dengan terbentuknya kompleks inklusi maka heat flow yang dibutuhkan ketoprofen pada gambar IV.1.3 pada kondisi 120 bar 2 jam dan 3 jam pengadukan lebih rendah jika dibandingkan dengan ketoprofen murni karena sejumlah ketoprofen sudah berada dalam rongga β -Cyclodextrin (Van Hees, 1999). Bertambahnya tekanan CO₂ superkritik maka kadar H₂O terlarut dalam CO₂ superkritik akan semakin meningkat, sehingga H₂O terlarut yang masuk ke dalam rongga β -Cyclodextrin akan semakin meningkat dan memungkinkan meningkatnya kemampuan β -Cyclodextrin untuk membentuk kompleksasi dengan ketoprofen dalam medium CO₂ superkritik.

IV.1.1 Pengaruh Tekanan Saturasi Air Terhadap Pembentukan Kompleks Inklusi

Dalam penelitian kali ini digunakan peninjauan kondisi tekanan saturasi air dan waktu pengadukan terhadap pengaruh pembentukan kompleks inklusi. Persentase pembentukan kompleksasi tertinggi didapatkan sebesar 88,21% pada kondisi operasi 120 bar dengan waktu pengadukan selama 2 jam, sedangkan untuk persentase kompleksasi terendah senilai 79,03% pada kondisi operasi 80 bar dengan waktu pengadukan 2 jam.



Gambar IV.1.1.1 Persentase Kompleks Inklusi yang Terbentuk terhadap Tekanan Saturasi Air dan Waktu Pengadukan yang Berbeda

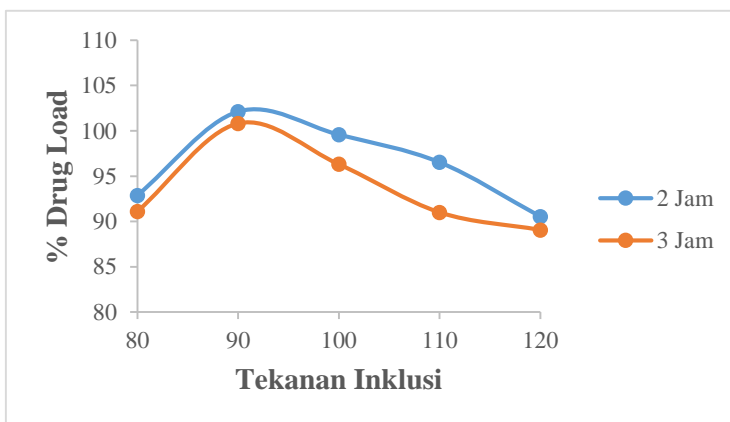
Pada Gambar IV.1.1.1 terlihat presentase pembentukan kompleks inklusi pada produk inklusi cenderung naik turun. Pada variable tekanan 90 bar dengan pengadukan selama 2 jam dan 100 bar dengan pengadukan 3 jam mengalami peningkatan dalam pembentukan kompleks inklusi (Salari,2008). Namun pada variable tekanan 90 bar dengan pengadukan 3 jam mengalami penurunan dalam proses pembentukan kompleks inklusi dikarenakan terjadi *free drug* dalam rongga (*cavity*) β -Cyclodextrin. Material murni β -Cyclodextrin memiliki batas volume pada rongganya, sehingga saat terjadi kenaikan tekanan maka semakin banyak H₂O dan ketoprofen yang terlarut dalam CO₂ superkritis dan pada saat dekompresi maka akan berkurang ketoprofen yang telah masuk kedalam rongga dari β -Cyclodextrin (Luis, 2010).

Lamanya waktu pengadukan juga berpengaruh dalam proses pembentukan kompleks inklusi. Pada Gambar IV.1.1.1 terlihat bahwa presentase pembentukan kompleks inklusi akan menurun seiring bertambahnya lama waktu pengadukan. Hal ini sejalan dengan penjelasan diatas yaitu terkait hubungan

pembentukan kompleks inklusi dengan bertambahnya tekanan operasi CO₂ superkritis, dimana lama pengadukan akan menambah waktu kontak antara H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis yang mengakibatkan turunnya persentase pembentukan kompleks inklusi.

IV.2. Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji Drug Loading

Karakterisasi Drug Loading dilakukan untuk mengetahui jumlah perolehan kembali ketoprofen yang ada dalam produk inklusi dan dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Berikut adalah pola persentase drug loading terhadap tekanan inklusi dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar IV.2.1 Persentase *Drug Loading* Terhadap Tekanan Inklusi

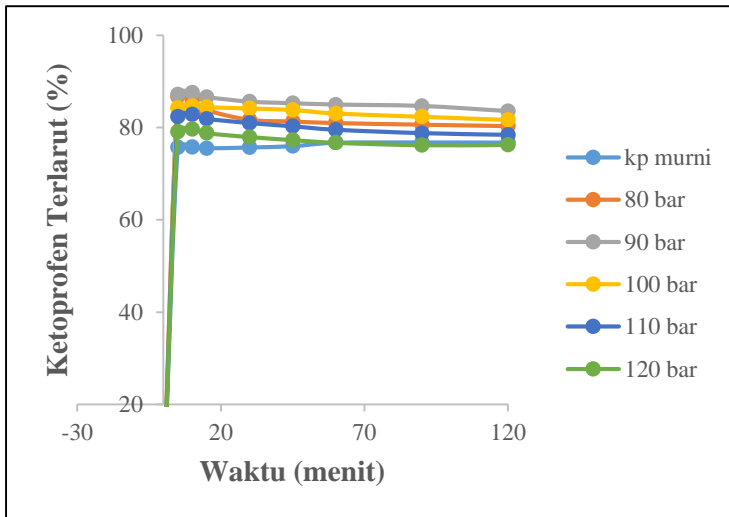
Dari gambar IV.2.1 menunjukkan hasil drug loading pada berbagai tekanan dengan menunjukkan hasil perolehan kembali ketoprofen masih belum merata, hasil tersebut sama pada penelitian Tetrisyanda dkk (2012), menunjukkan hasil yang kurang dan melebihi 100 % karena tidak homogenya kompleks inklusi

yang dihasilkan. Hasil melebihi 100 % ditunjukkan pada variable pressure 90 bar selama 2 jam dan 3 jam yaitu sebesar 102,127 % dan 100,815 %. Hal ini dipengaruhi meningkatnya H₂O terlarut kedalam CO₂ superkritik yang disertai meningkat pula ketoprofen yang terlarut dalam CO₂ superkritik (Bernoucer dkk, 2006). Menurut Bernoucer dkk (2006), penambahan air yaitu untuk meningkatkan H₂O terlarut pada permukaan cyclodextrin yang akan berkontak dengan permukaan ketoprofen. Meningkatnya kontak antara cyclodextrin dengan ketoprofen akan memudahkan dalam pembentukan kompleks inklusi. Area kontak antara ketoprofen dan cyclodextrin yang meningkat, dilihat pada variabel pressure 90 bar bila dikaitkan dari hasil dari drug loading dengan hasil uji analisa SEM, pada gambar IV.4.3 terlihat morfologi ketoprofen tersebar pada permukaan cyclodextrin.

IV.3. Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji Drug Release

Karakteristik drug release dilakukan untuk mengetahui laju disolusi dengan membandingkan material murni ketoprofen murni dengan produk kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin*. Pengertian dari laju disolusi adalah waktu yang diperlukan oleh obat untuk melarut didalam media tertentu (Wagner, 1971)

Karakteristik drug release dilakukan dengan melarutkan ketoprofen murni sebagai pembanding dan produk kompleks inklusi kedalam larutan buffer phosphate pH 7,4 dengan kondisi operasi suhu 37°C, kondisi operasi disesuaikan dengan pH dan suhu tubuh manusia normal. Media disolusi yang digunakan dengan pH 7,4 ini disesuaikan dengan pH darah manusia normal pada umumnya (Arida dkk, 2007)



Gambar IV.3.1 Persentase Ketoprofen Terlarut terhadap Waktu Disolusi

Pada Gambar IV.3.1 terlihat karakterisasi drug release dari prosentase ketoprofen terlarut terhadap waktu disolusi tertinggi didapatkan pada variable pressure 90 bar dengan waktu pengadukan 2 jam yaitu sebesar 87,16% sedangkan persentase terendah didapatkan pada variable pressure 120 bar dengan waktu pengadukan 2 jam yaitu sebesar 77,32%.

Presentase konsentrasi H_2O bila dikaitkan dengan Gambar IV.3.1 terlihat pengaruh kadar H_2O terlarut semakin meningkat sehingga mempengaruhi laju disolusi obat ketoprofen. Hal ini sejalan dengan hasil uji analisa GC pada gambar IV.6.3. terlihat untuk tekanan 90 bar memiliki konsentrasi H_2O lebih besar dari tekanan 120 bar yaitu sebesar 57,17%. semakin meningkatnya tekanan CO_2 superkritik maka akan menaikkan konsentrasi H_2O terlarut. Jadi semakin meningkatnya tekanan CO_2 superkritik maka akan meningkat juga wettability (Uekama, 1999).

Pengaruh meningkatnya tekanan CO₂ superkritis mengakibatkan berkurangnya ketoprofen (*free drug*) yang sudah berada didalam rongga (*cavity*) β -Cyclodextrin. Karena semakin meningkatnya tekanan mengakibatkan banyaknya ketoprofen terlarut dalam CO₂ superkritis yang memungkinkan terjadi *free drug* (Mehdi, 2012). Sehingga jika dilihat dari hasil analisa drug release pada gambar IV.3.1 maka variable tekanan 90 bar selama 2 jam pengadukan laju disolusi lebih besar daripada variable tekanan 120 bar selama 2 jam pengadukan. Hal ini dipengaruhi oleh perolehan kembali ketoprofen pada prosentase analisa drug loading, terlihat pada gambar IV.2.1 prosentase drug loading semakin menurun dengan bertambahnya tekanan CO₂ superkritis. Hal ini berdampak pada laju disolusi obat karena rasio β -Cyclodextrin lebih besar daripada ketoprofen sehingga keefektifan obat akan berkurang (Uekama, 1999).

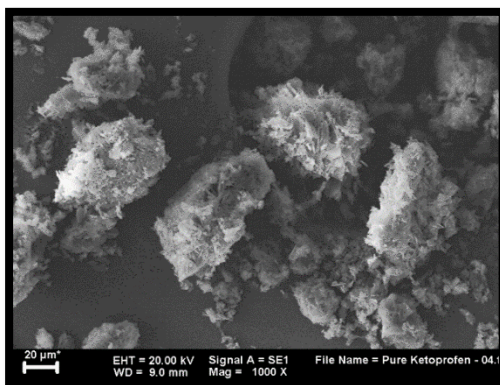
Tabel IV.3.1 Hasil Penentuan Laju Disolusi Kompleks inklusi ketoprofen - β -Cyclodextrin Setelah 45 menit

Kondisi Operasi		Ketoprofen terlarut (%)	Syarat Farmakope (%)	Kesimpulan
Tekanan inklusi (bar)	Waktu Pengadukan (jam)			
80	2	81,34	70,00	+
90	2	87,16	70,00	+
100	2	83,84	70,00	+
110	2	80,28	70,00	+
120	2	77,32	70,00	+

Dari Tabel IV.3.1 dapat diketahui bahwa produk kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin Setelah 45 menit pada tekanan 80-120 bar dengan interval 10 bar telah memenuhi syarat yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam catalog kesehatan *Farmakope Indonesia* (Anonim, Farmakope Indonesia, 2014) dengan persentase ketoprofen terlarut diatas 70%.

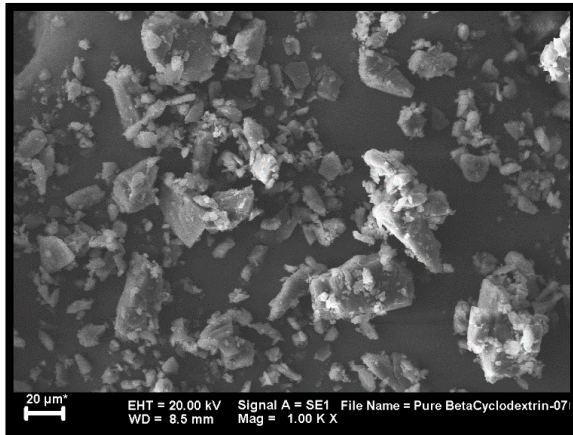
IV.4. Karakterisasi Kompleks Inklusi Berdasarkan Hasil Uji *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Karakterisasi produk kompleks inklusi pada penelitian ini dianalisa menggunakan SEM. Analisa SEM dalam penelitian ini bertujuan untuk mengetahui morfologi fisik dari material murni ketoprofen, β -Cyclodextrin dan membandingkannya dengan morfologi fisik produk inklusi variable tekanan 80-120 bar selama 2 jam pengadukan.



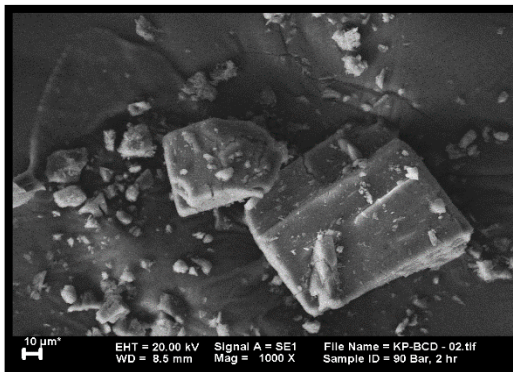
Gambar IV.4.1 Hasil Analisa SEM ketoprofen murni dengan Perbesaran 1000x

Gambar IV.4.1 merupakan hasil analisa SEM untuk properti murni. Terlihat partikel ketoprofen (a) memiliki bentuk menyerupai jamur dengan permukaan yang kasar.



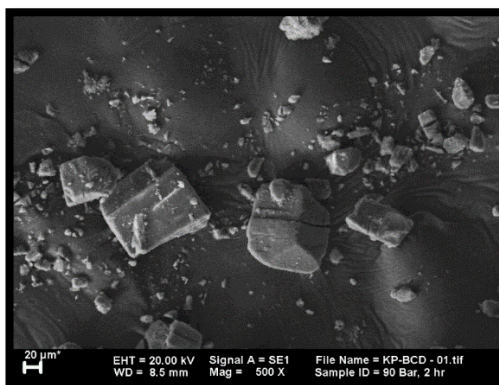
Gambar IV.4.2 Hasil Analisa SEM β -Cyclodextrin murni dengan Perbesaran 1000x

Pada morfologi β -Cyclodextrin memiliki permukaan yang halus dan ukuran partikel yang relatif lebih kecil dibandingkn dengan ketoprofen murni.

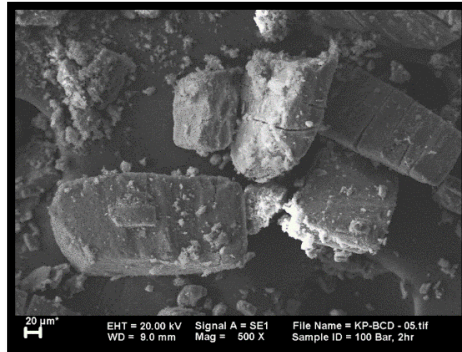


Gambar IV.4.3 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 90 bar dengan waktu pengadukan 2 jam pada perbesaran 1000x

Pada Gambar IV.4.3 jika dibandingkan dengan morfologi ketoprofen murni dan β -Cyclodextrin, Pada Gambar IV.4.3 jika dibandingkan dengan morfologi ketoprofen murni dan β -Cyclodextrin, Morfologi sampel terlihat β -cyclodextrin murni, mengalami swelling. Hal ini dikarenakan masuknya CO₂ superkritis ke dalam rongga β -Cyclodextrin akan menghasilkan perubahan mekanik dan fisik (Manca, 2005). Perubahan bentuk pada struktur β -Cyclodextrin mengindikasikan terjadinya kompleks inklusi.



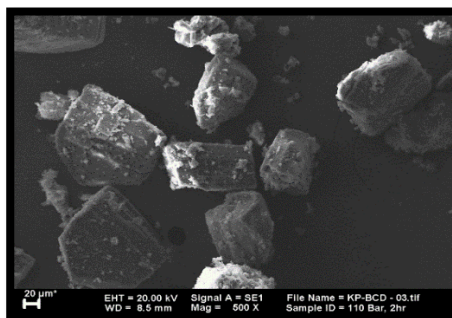
Gambar IV.4.4 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 90 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x



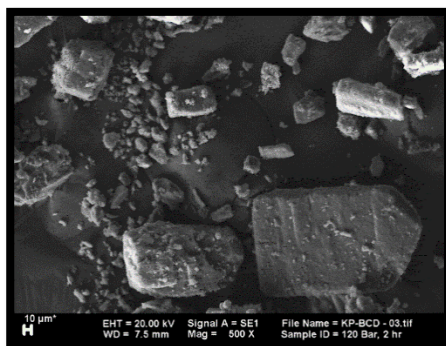
Gambar IV.4.5 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 100 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x

Produk kompleks inklusi dipengaruhi oleh adanya H₂O terlarut yang masuk kedalam CO₂ superkritis yang mengakibatkan terjadinya pengrekan (Cracking) pada permukaan β -Cyclodextrin (Bounaceur, 2007). Selain terjadi pengrekan dalam permukaan β -Cyclodextrin bentuk morfologi dari produk inklusi terjadi swelling karena banyak dari ketoprofen dan H₂O terlarut dalam cavity β -Cyclodextrin (Manca, 2005). Pada Gambar IV.4.4 terlihat bahwa bentuk morfologi dari produk inklusi terjadi swelling dan cracking pada permukaan β -Cyclodextrin. Hal ini dikarenakan meningkatnya H₂O terlarut dan ketoprofen terinklusi masuk kedalam cavity β -Cyclodextrin, seiring bertambahnya tekanan operasi. Bila dikaitkan dengan konsentrasi H₂O yang ada dalam CO₂ superkritis, maka semakin bertambahnya tekanan akan mengakibatkan naiknya konsentrasi H₂O yang ada dalam CO₂ superkritis, ini terlihat pada morfologi produk inklusi pada gambar IV.4.5 pada tekanan 100 bar dengan pengadukan 2 jam yang memiliki bentuk swelling permukaan β -Cyclodextrin yang diperlihatkan dengan bentuk dasar halus dan mengembang bila dibandingkan dengan morfologi β -Cyclodextrin murni, terlihat pada gambar IV.4.5 swelling yang terbentuk lebih besar daripada morfologi tekanan 90 bar selama 2 jam pengadukan yang

diperlihatkan pada gam IV.4.4. Selain membentuk swelling terlihat morfologi dari permukaan β -Cyclodextrin terjadi pengerekahan pada permukaannya, diperlihatkan morfologi pada gambar IV.4.5 terlihat terdapat seperti retakan yang terbentuk pada permukaan β -Cyclodextrin ini dikarenakan banyaknya H₂O terlarut dan ketoprofen masuk kedalam cavity β -Cyclodextrin, sehingga terjadi free drug pada saat dekompresi dilakukan (Van Hess, 2010). Bila dibandingkan dengan morfologi fisik pada gambar IV.4.4 pengrekahan yang terbentuk lebih kecil daripada pada morfologi gambar IV.4.5.

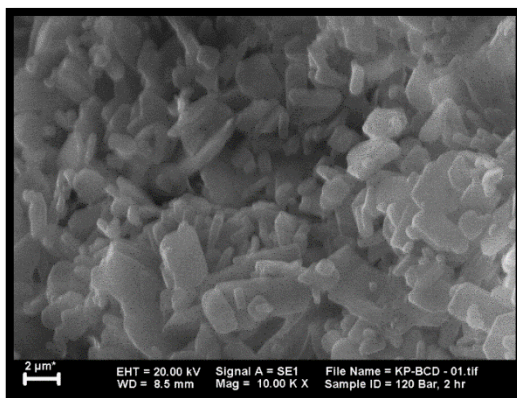


Gambar IV.4.6 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 110 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x



Gambar IV.4.7 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 120 bar dengan pengadukan 2 jam pada perbesaran 500x

Pada gambar IV.4.6 terlihat bahwa morfologi memiliki pola pengrekahan (cracking) dan bentuk morfologi swelling pada permukaan β -Cyclodextrin lebih besar daripada yang terlihat pada morfologi pada gambar IV.4.7. Hal ini dikarenakan β -Cyclodextrin memiliki batas volume pada rongganya, sehingga seiring bertambahnya tekanan maka semakin banyak pula H₂O terlarut kedalam CO₂ superkritik dan mengakibatkan terjadinya free drug (Van Hess, 2010). Free drug meningkat didukung dengan analisa drug loading yaitu semakin meningkatnya tekanan maka prosentase drug loading semakin menurun, ini dikarenakan bertambahnya tekanan maka semakin banyak ketoprofen terlarut dalam CO₂ superkritik dan terinklusi masuk kedalam rongga (*cavity*) β -Cyclodextrin (Mehdi, 2012). Bila dikaitkan dengan konsentrasi H₂O terlarut dalam CO₂ superkritik semakin bertambahnya tekanan maka bentuk morfologi pada Gambar IV.4.7 memiliki konsentrasi H₂O lebih rendah daripada morfologi pada gambar IV.4.6, karena tekanan dan konsentrasi H₂O terlarut mempengaruhi kontak antara permukaan β -Cyclodextrin dan ketoprofen (Bernoucer dkk, 2006).

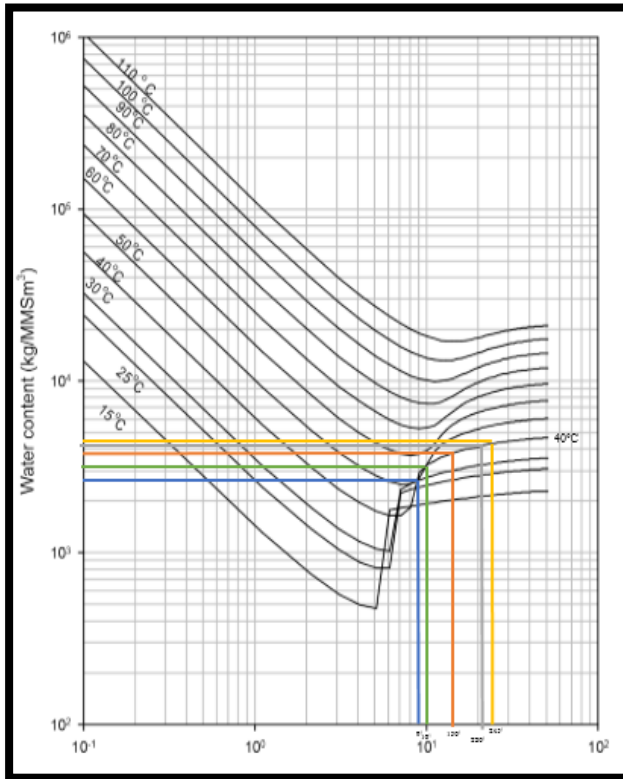


Gambar IV.4.8 Hasil Analisa SEM Produk Inklusi pada Tekanan 120 bar Pada Waktu Pengadukan 2 jam dengan Perbesaran 10.000x

Pada gambar IV.4.8 terlihat morfologi produk kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin* variable tekanan 120 bar dengan lama pengadukan 2 jam mengalami aglomerasi, yang diperlihatkan dengan morfologi fisik yang tidak beraturan permukaannya yang saling bertabrakan dan menumpuk. Hal ini dapat terjadi yaitu dengan bertambahnya konsentrasi H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis seiring dengan bertambahnya tekanan operasi. Bertambahnya tekanan mengakibatkan banyak dari H₂O terlarut masuk kedalam rongga β -*Cyclodextrin* bersamaan dengan ketoprofen, hal ini sesuai dengan analisa GC yaitu untuk mengetahui konsentrasi H₂O terlarut yang dimana semakin bertambahnya tekanan pada CO₂ superkritis maka banyak konsentrasi H₂O terlarut pada CO₂ superkritis yang masuk pada rongga β -*Cyclodextrin* (Van Hess, 2010).

Pada gambar IV.4.8 morfologi yang terlihat tidak dapat dibuktikan adanya pembentukan kompleks dengan menggunakan analisa SEM (*Scanning Electron Microscope*), karena pada analisa SEM hanya dapat melihat morfologi fisik permukaan dari produk kompleks inklusi ketoprofen β -*Cyclodextrin*, maka perlu dikaitkan dengan analisa lain yaitu dengan menggunakan analisa DSC yaitu untuk dapat mengetahui dalam variable tekanan 120 bar 2 jam pengadukan mengalami % pembentukan kompleks dengan perhitungan kompleks inklusi yang sudah diperhitungkan pada Appendix C.

IV.5 Kadar H_2O Terlarut dalam CO_2 Superkritis



Gambar IV.5.1 Kelarutan Air dalam Karbondioksida pada Berbagai Tekanan dan Temperatur

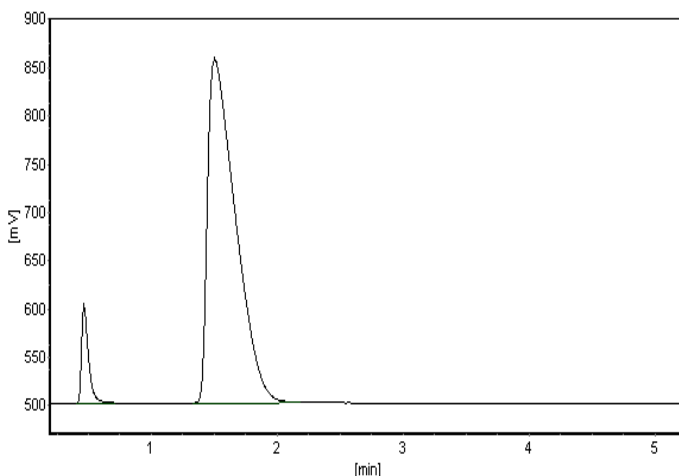
Pada penelitian ini akan dikaitkan pengaruh tekanan penjujukan H_2O dalam CO_2 pada tekanan 80-120 bar dengan temperatur 50°C terhadap karakterisasi kompleks inklusi. Salari (2008) melakukan penelitian terkait pengaruh kondisi tekanan dan temperatur terhadap kadar H_2O terlarut dalam CO_2 .

Pada Gambar IV.1.1 menunjukkan data estimasi kelarutan H_2O dalam CO_2 di berbagai tekanan dalam temperatur konstan

40°C. Terlihat meningkatnya tekanan akan mempengaruhi kelarutan H₂O terlarut (Salari, 2008).

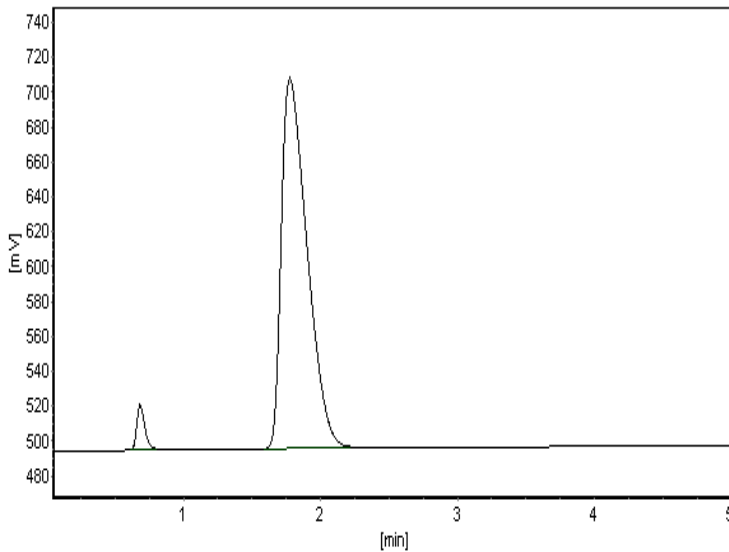
IV.6. Karakterisasi % mol Gas CO₂ dengan Uji Gas Chromatography (GC)

Kromatografi gas merupakan metode yang dinamis untuk pemisahan senyawa-senyawa organik yang mudah menguap dan senyawa-senyawa gas anorganik dalam suatu campuran. (Gandjar & Rohman, 2007). Metode ini didasarkan pada perbedaan distribusi dari komponen-komponen campuran tersebut diantara dua fase, fase diam dan fase gerak. (McNair & Miller, 1998)



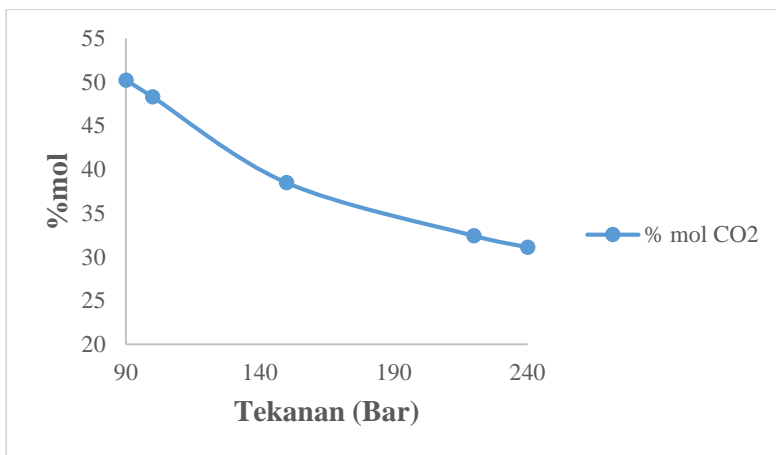
Gambar IV.6.1 Hasil Analisa GC untuk Gas CO₂ standard

Gambar IV.6.1 merupakan hasil analisa GC CO₂ standard dengan konsentrasi mol 99% (PT. Samator Gas).



Gambar IV.6.2 Hasil Analisa GC Gas CO_2 pada Tekanan 90 bar pada waktu saturasi 2 jam

Gambar IV.6.2 merupakan hasil analisa GC dengan tekanan saturasi 90 bar selama 2 jam dan konsentrasi mol terbentuk sebesar 50,22 %, bila dibandingkan dengan Grafik IV.6.1 terjadi penurunan konsentrasi Gas CO_2 , ini terjadi dikarenakan bertambahnya tekanan pada gas CO_2 makin banyak H_2O terlarut kedalam gas CO_2 .



Gambar IV.6.3 Perbandingan konsentrasi CO₂ terhadap variabel tekanan saturasi

Gambar IV.6.3 merupakan hasil analisa GC untuk menunjukkan % mol CO₂ terhadap variabel tekanan saturasi 90-240 bar, dalam gambar tersebut terjadi penurunan % mol CO₂ disetiap naiknya tekanan saturasi, ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Van Hess, 2010, yaitu pada temperature konstan dan kenaikan tekanan gas CO₂ maka H₂O terlarut dalam CO₂ akan meningkat, hal ini mengakibatkan berkurangnya konsentrasi CO₂ dalam gas CO₂ standard.

Gambar IV.6.3 bila dikaitkan dengan pada kadar H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis yang dilakukan oleh Salary, 2008, semakin tingginya tekanan maka akan bertambahnya *water content* yang terbentuk dalam CO₂ superkritis. Maka dalam hal ini sejalan dengan analisa GC yaitu untuk mengetahui konsentrasi H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis, seiring bertambahnya tekanan maka akan menaikkan konsentrasi H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis, dengan bertambahnya tekanan maka akan meningkatkan H₂O terlarut dan ketoprofen terlarut dalam CO₂ superkritis, hal ini menambahkan area kontak antara permukaan β -Cyclodextrin dan ketoprofen (Bernoucer dkk, 2006)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pembentukan Kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin dapat dihasilkan menggunakan karbondioksida superkritis dengan % kompleksasi antara 79,03 % - 88,21 %.
2. Tekanan berpengaruh terhadap % kompleksasi, morfologi, *drug loading* dan *drug release* dari kompleks inklusi yang dihasilkan. Kenaikan tekanan menyebabkan *swelling* dan *crack* pada morfologi kompleks inklusi.
3. Hasil Uji *Drug Loading* menunjukkan efisiensi *drug loading* pada tekanan 90 bar cenderung mendapatkan persentase yang cukup tinggi dan hasil pada tekanan inklusi yang 120 bar memiliki persentase yang cenderung terus menurun. Namun secara keseluruhan, semua variabel memenuhi syarat Farmakope Indonesia dengan rentang 90,534 % - 102,127 %.
4. Hasil Uji *Drug Release* menunjukkan efisiensi *Drug Release* terbesar pada tekanan 90 bar 2 jam dengan efisiensi 87,16 %. Hal ini dikarenakan meningkatnya wettability yang akan berdampak dengan peningkatan laju disolusi obat. Namun meningkatnya tekanan CO₂ superkritis akan berdampak pada meningkat free drug pada produk kompleks inklusi.
5. Hasil Analisa Uji *Gas Chromatography* menunjukkan % mol CO₂ terhadap variabel tekanan saturasi 90 - 240 dengan waktu saturasi 2 jam mengalami penurunan. Hal ini disebabkan karena pada temperature konstan dan kenaikan tekanan gas CO₂ maka H₂O terlarut dalam CO₂ akan meningkat, hal ini mengakibatkan berkurangnya konsentrasi CO₂ dalam gas CO₂ standard.

V.2 Saran

1. Perlu dilakukan kajian lebih dalam tentang termodinamika pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin*.
2. Perlu adanya studi lebih lanjut mengenai property fisik dan kimia dari kompleks inklusi ketoprofen- β -*Cyclodextrin* yang dihasilkan.
3. Perlu adanya kajian lebih dalam mengenai pengaruh kadar H₂O terlarut dalam CO₂ superkritis dengan analisa Uji *Gas Chromatography*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad Khan Nisar dan Mohi Durakshan. "Cyclodextrin: an overview", Department of Pharmaceutical Sciences, Univesity of Kashmir, Srinagar-India, (2013)
- Anand, T., Ingle, G. K., Kishore, J., Kumar, R. (2013). ABC-VED Analysis of a Drug Store in the Department of Community Medicine of a Medical College in Delhi. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 75(1). 113-7
- Ansel, H.C., 1985, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, 112-155, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi Keempat, UI Press, Jakarta.
- Arida, A.I., Moawia M., Al-Tabakha, "Encapsulation of Ketoprofen for Controlled Drug Release", *European Journal of Pharmaceutics and Bipharmaceutics*, 66, 48-54 (2007).
- Bounaceur, A., Rodier, E., Fages, J., "Maturation of Ketoprofen/ β -Cyclodextrin Mixture with Supercritical Carbon Dioxide", *J. of Supercritical Fluids*, 41, 429-439 (2007)
- Davis, M. E., and Brewster, M. E. 2004. Cyclodextrin-based pharmaceutics: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3: 1023-1035.
- Gandjar, I, G., & Rohman, A. (2007). *Kimia Farmasi Analisi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Ginting, A. Br., Sutri I., dan Jan S., 2005. ' Penentuan Parameter Uji Dan Ketidakpastian Pengukuran Kapasitas Panas Pada Differential Scanning Calorimeter'. *J. Tek. Bhn. Nukl.* Vol. 1(1): 1-57
- H. Grandelli, B. Stickle, A. Whittington, E. Kiran, Inclusion complex formation of β -cyclodextrin and Naproxen: a study on exothermic complex formation by differential scanning calorimetry, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* (2012) DOI 10.1007/s10847-012-0241-6.

- H.Salari, H. Hassanzadeh and S. Gerami, “On Estimating the Water Content of CO₂ in Equilibrium with Formation Brine”, (2008)
- Hugh, M.A. dan V.J. Krukonis.,” Supercritical Fluid Extraction, Principles and Practice, 2nd ed.”, Butterworth-Heinemann (1986)
- Joshua dkk, “Pengaruh Kadar H₂O Terlarut dalam Karbon Dioksida Superkritis terhadap Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen- β -Cyclodextrin”, (2015)
- Kusuma, R., “Peningkatan Pelarutan dan Laju Disolusi Indometacin dalam Kompleks Inklusi Hidrosipropil – β - Cyclodextrin”, Fakultas Farmasi,UNAIR, Surabaya (2008)
- Lachman, L., Schwartz, J.B., and Lieberman H.A., 1989, Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets, 2nd Ed, 492, Marcell Dekker Inc., New York.
- Loftsson, Thorstein and Brewster, M.E., 1996. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilisation, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 85, No. 10, p.1017-1025
- Luis dkk, “Micellization versus Cyclodextrin-Surfactant Complexation”, DOI: 10.1002/1521-3773(20000818)39:16 (2010)
- Mahdi dkk,” Inclusion Complexes of Cyclodextrins by Agglomeration”, United States Patent, 1991
- Manca Maria Letizia et al,” Diclofenac - β -Cyclodextrin Binary System: Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution and Diffusion Studies”, AAPS PharmSciTechArticle 58:2005
- McNair, H. M. & Miller, J. M. (1998). Basic Gas Chromatography. New York : John Willey & Sons.
- Mehdi Ahmadi Sabegh, Hamid Rajae, “Solubility of ketoprofen in supercritical carbon dioxide”, The Journal of Supercritical Fluids (2012)

- Mira dkk, “Pembuatan Komposit Ketoprofen-Polietilen Glikol dengan menggunakan Metode Particle From Gas Saturated Solution”, (2010)
- Pasquali, I dan R. Bettini., “Are Pharmaceutics Really Going Supercritical”, International Journal of Pharmaceutics, 364, 176-187 (2008)
- Rizki Rahim dkk, “Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen - β -Cyclodextrin menggunakan H₂O terlarut dalam CO₂ Superkritis”, (2016)
- Savjani, K.T., Gajjar, A.K., dan Savjani, J.K., 2012. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics, 2012: 1–10.
- Schetchikova, Nataliya.2009. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). American Chiropractic Association (ACA).
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., & Vasilenko, G.F., 2011, Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen, Dissolution Tech., 18 (1), 26-29.
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., dkk, 2012, Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen, J. Pharm. Sci., 101, 3593-3603
- Siripurapu, S., Gay, Y. J., Royer, J. R., DeSimone, J. M., Spontak, R. J., & Khan, S. A. (2002). Generation of microcellular foams of PVDF and its blends using supercritical carbon dioxide in a continuous process. Polymer, 43(20), 5511-5520.
- Scott D.L, 2002, Rheumatoid arthritis in The Lancet, Available from:[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60826-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60826-4/fulltext) (Di akses pada tanggal 25 Oktober 2016).
- Siska Indrawati, Nur Rohmah, Yeni Rahmawati, dan Sumarno*,”Penggunaan Karbondioksida Superkritis

- dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen- β Cyclodextrin”, (2013).
- Sugita dkk,” Perilaku Difusi Ketoprofen Melalui Membran Gel Kitosan-CMC”, (2009).
- Sukmadjaja Asyarie, Soendani Noerono S, Revi Yenti, “Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam β -Cyclodextrin terhadap laju Disolusi Ketoprofen”, *Majalah Kedokteran Indonesia*, (2007)
- Sze Tu L., F. Dehghani, N.R. Foster, “Micronisation and Microencapsulation of Pharmaceuticals Using a Carbondioxide Antisolvent”, *Powder Technology* 126, 134-149 (2002)
- Uekama, K., Hirayama, F., “Cyclodextrin-based Controlled Drug Release System”, *Advanced Drug Delivery Review*, (1999)
- Van Hees, Geraldine Piel, “Application of Supercritical Carbon Dioxide for the Preparatioin of a Piroxicam-B-Cyclodextrin Inclusion Compound”, *Pharmaceutical Research*, Vol 16, No. 12 (1999).
- Wagner, W., Span, R., “A New Equation of State for Carbon Dioxide for the Preparation of a Piroxicam β -Cyclodextrin Inclusion Compund”, *Pharmaceutical Research*, Vol. 16 No. 12, (1999)

DAFTAR NOTASI

1. M = Molaritas
2. V = Volume larutan (L)
3. x = Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)
4. y = Absorbansi
5. C_n = Kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi (mg/mL)
6. C'_n = Kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/mL)
7. C_s = Kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/mL)
8. ΔH_m = Perubahan Entalpi (J/g)

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

APENDIKS A PERHITUNGAN ANALISA DRUG LOADING

1. Perhitungan Analisa Drug Loading Kompleks Inklusi Ketoprofen- α -Cyclodextrin

➤ Kalibrasi

Untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam larutan media etanol-aquadest dengan perbandingan volume 1:1 sebesar 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$, dilakukan pengenceran awal: Massa ketoprofen awal = 10 mg

Dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL

Maka didapatkan $M_0 = 1 \text{ mg/mL}$

Dilakukan 2 kali pengenceran kembali dengan cara sebagai berikut:

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,1 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_1 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,005 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 0,5 \text{ mL}$$

Jadi diambil 0,5 mL larutan 0,1 mg/mL dan dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL.

- Konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,01 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 15 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,015 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1,5 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 20 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,02 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 2 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 25 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,025 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 2,5 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 30 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 3 \text{ mL}$$

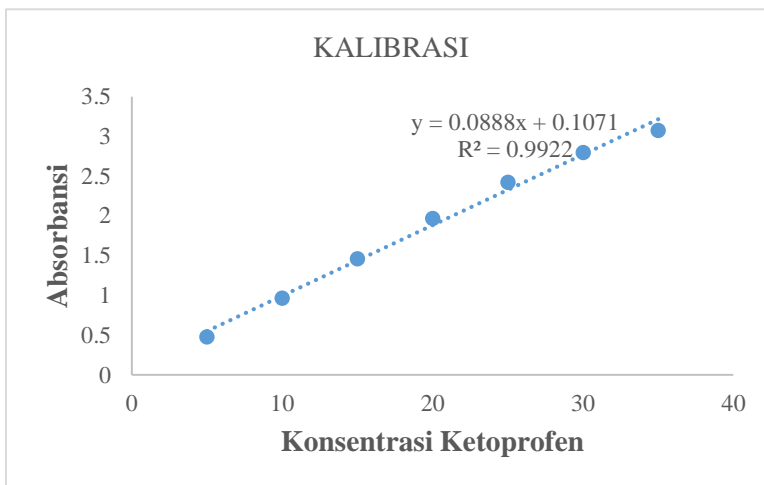
- Konsentrasi 35 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,035 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 3,5 \text{ mL}$$

Dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, menentukan panjang gelombang yang digunakan dengan rentang 200-300 nm dan didapatkan panjang gelombang maksimum sebesar 206 nm. Didapatkan kurva kalibrasi di dalam larutan etanol-aquadest (1:1) sebagai berikut:



Gambar A.1 Kurva kalibrasi ketoprofen di dalam larutan etanol-aquadest 1:1

Penimbangan sampel kompleks inklusi dengan perbandingan 1:5.

18 mg sampel ketoprofen- β -cyclodextrin \approx 3 mg ketoprofen dalam sampel ketoprofen- β -cyclodextrin.

18 mg sampel diencerkan 100x untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam sampel sebesar 0,03 mg/mL.

Massa sampel ketoprofen- β -cyclodextrin awal = 18 mg

Massa sampel ketoprofen = 3 mg

Dilakukan penambahan etanol-aquadest sampai dengan volume total 10 mL

Asumsi : Penambahan etanol-aquadest tidak dipengaruhi jumlah β -cyclodextrin dikarenakan hanya ketoprofen yang ditinjau, maka :

$$M_1 = \frac{3 \text{ mg}}{10 \text{ mL}} = 0,3 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,3 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

Jadi diambil 1 mL larutan 0,3 mg/mL dan dilakukan penambahan etanol-aquadest hingga volume total 10 mL untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi 30 µg/mL

➤ Perhitungan perolehan kembali ketoprofen

Komposisi berat 1:5 tekanan inklusi 90 bar dengan waktu pengadukan 2 jam. Dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 206 nm didapatkan absorbansi sebesar 3,017. Dari kurva kalibrasi ketoprofen didalam larutan etanol-aquadest (1:1), didapatkan persamaan:

$$y = 0,088 x + 0,1611$$

dimana y = Absorbansi

x = Konsentrasi (µg/mL)

Maka didapatkan harga x = 32,45098 µg/mL

Banyaknya ketoprofen dalam sampel

$$= 32,45098 \mu\text{g} \times 100$$

$$= 32450,98 \mu\text{g}$$

$$= 3,245098 \text{ mg}$$

Efisiensi drug loading (%)

$$= \frac{\text{actual drug loading} \left(\% \frac{w}{w} \right)}{\text{theoretical drug loading} \left(\% \frac{w}{w} \right)} \times 100\%$$

$$= \frac{3,245098 \text{ mg}}{3 \text{ mg}} \times 100\% = 99,48 \%$$

APENDIKS B PERHITUNGAN ANALISA DRUG RELEASE

1. Perhitungan Analisa Drug Release Kompleks Inklusi Ketoprofen - β -Cyclodextrin

➤ Kalibrasi

Untuk mendapatkan konsentrasi ketoprofen dalam larutan media buffer phosphate pH 7,4 sebesar 5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 $\mu\text{g/mL}$, dilakukan pengenceran awal :

Massa ketoprofen awal = 10 mg

Dilakukan penambahan buffer phosphate sampai dengan volume total 10 mL

Maka didapatkan $M_0 = 1 \text{ mg/mL}$

Dilakukan 2 kali pengenceran kembali dengan cara sebagai berikut:

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,1 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,005 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 0,5 \text{ mL}$$

Jadi diambil 0,5 mL larutan 0,1 mg/mL dan dilakukan penambahan buffer phosphate sampai dengan volume total 10 mL.

- Konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,01 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 15 $\mu\text{g/mL}$

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,015 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 1,5 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 20 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,02 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 2 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 25 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,025 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 2,5 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 30 µg/mL

$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,03 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 3 \text{ mL}$$

- Konsentrasi 35 µg/mL

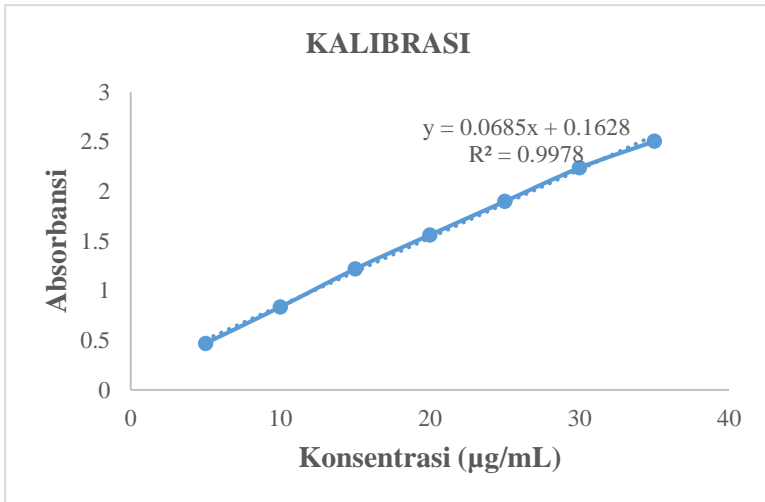
$$V_0 \times M_0 = V_1 \times M_1$$

$$V_0 \times 0,1 \text{ mg/mL} = 10 \text{ mL} \times 0,035 \text{ mg/mL}$$

$$V_0 = 3,5 \text{ mL}$$

Dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, menentukan panjang gelombang yang digunakan dengan rentang 200-300 nm dan didapatkan panjang gelombang maksimum sebesar 208 nm.

Didapatkan kurva kalibrasi ketoprofen di dalam larutan buffer phosphate pH 7,4 sebagai berikut :



Gambar B.1 Kurva Kalibrasi Ketoprofen di dalam Larutan *buffer phosphate* pH 7,4

➤ Penimbangan sampel kompleks inklusi Ketoprofen -β-Cyclodextrin

Contoh : Komposisi 1:5

60 mg sampel kompleks inklusi ketoprofen- β -cyclodextrin ≈ 10 mg ketoprofen dalam sampel ketoprofen dalam sampel kompleks inklusi

Massa sampel kompleks inklusi ketoprofen- β -cyclodextrin = 60 mg

Massa sampel ketoprofen = 10 mg

Volume buffer phosphate pH 7,4 = 600 ml

Asumsi : Penambahan buffer phosphate pH 7,4 tidak dipengaruhi jumlah -β-cyclodextrin dikarenakan banyak ketoprofen yang ditinjau, maka :

$$M1 = \frac{10 \text{ mg}}{600 \text{ ml}} = 0,01667 \text{ mg/ml}$$

Perhitungan *drug release* (%)

Contoh : komposisi berat 1:5 tekanan inklusi 90 bar dengan waktu pengadukan 2 jam.

Dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 208 nm didapatkan absorbansi pada menit ke-5 sebesar 1,08089

Dari kurva kalibrasi ketoprofen didalam larutan *buffer phosphate* pH 7,4, didapatkan persamaan :

$$y = 0,0685 x + 0,1628$$

dimana y = Absorbansi

x = Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)

Maka didapatkan harga $x = 14,5264 \mu\text{g/mL} = 0,01453 \text{ mg/mL}$

Jadi, *Efisiensi drug release* (%)

$$\begin{aligned} &= \frac{0,01453 \text{ mg/ml}}{0,1667 \text{ mg/ml}} \times 100 \% \\ &= 87,1409 \% \end{aligned}$$

$$C_n = C'_n + \frac{100}{600} \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

Dengan :

C_n = kadar ketoprofen sebenarnya setelah dikoreksi (mg/mL)

C'_n = kadar ketoprofen yang terbaca pada spektrofotometer UV-Vis (mg/mL)

C_s = kadar ketoprofen yang terbaca dari sampel sebelumnya (mg/mL)

Pada menit ke-5

$$C'_n = 14,3634 \mu\text{g/mL} = 0,01436 \text{ mg/mL}$$

$$C_s = 14,5264 \mu\text{g/mL} = 0,01453 \text{ mg/mL}$$

Maka

$$C_n = 0,01436 \text{ mg/ml} + \frac{100}{600} \times 0,01453$$

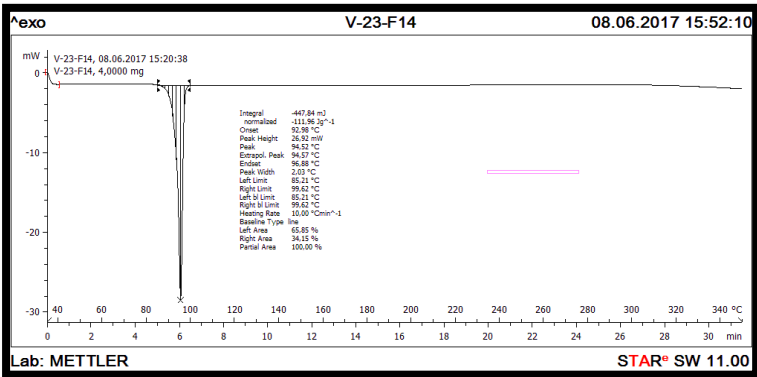
$$C_n = 0,01461 \text{ mg/ml}$$

Jadi pada menit ke-10:

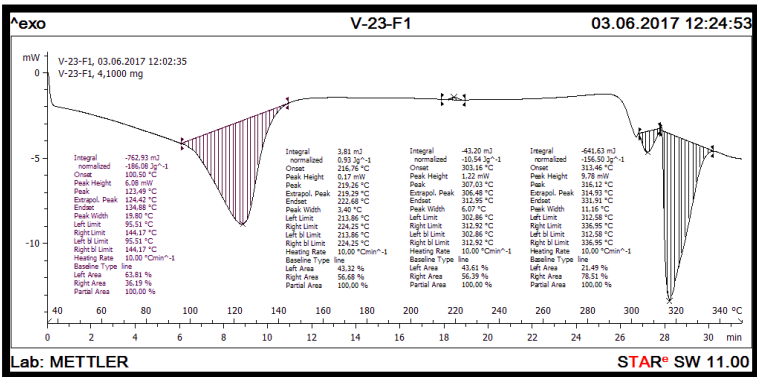
$$\begin{aligned} \text{Drug Release (\%)} &= \frac{0,01461 \frac{mg}{ml}}{0,01667 \frac{mg}{ml}} \times 100\% \\ &= 87,6157\% \end{aligned}$$

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

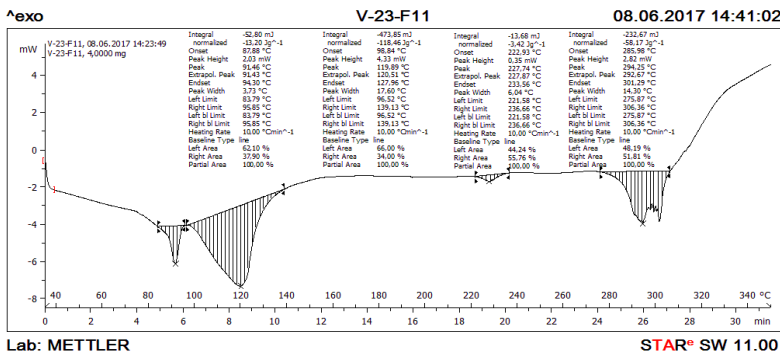
APENDIKS C **HASIL ANALISA DSC DAN PERHITUNGAN** **KOMPLEKS INKLUSI**



Gambar C.1 Ketoprofen Murni



Gambar C.2 β -Cyclodextrin murni



Gambar C.3 Pola DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) kompleks inklusi ketoprofen- β -Cyclodextrin pada tekanan 120 bar dengan waktu pengadukan 2 jam

Contoh: menghitung % kompleksasi pada tekanan 100 bar dengan waktu pengadukan 2 jam.

Dari grafik hasil DSC diatas, perubahan enthalpy didapatkan dari nilai normalized pada peak melting point ketoprofen.

Perubahan entalpi peleburan (heat of fusion) pada ketoprofen murni (ΔHm^{KP}) = -105,01 J/g

Perubahan entalpi peleburan (heat of fusion) pada ketoprofen setelah terbentuknya kompleks inklusi (ΔHm^{PRODUK}) = -10,51 J/g. Sehingga didapatkan % komoleksasi sebagai berikut :

$$\% \text{ kompleksasi} = \left(1 - \frac{\Delta Hm^{PRODUK}}{\Delta Hm^{KP}} \times 100\% \right)$$

$$\% \text{ kompleksasi} = \left(1 - \frac{-13,2 \frac{J}{g}}{-105,01 \frac{J}{g}} \times 100\% \right)$$

$$\% \text{ kompleksasi} = 88,21 \%$$

P (bar) t (time)	80	90	100	110	120
2	79,03 %	82,16 %	82,27 %	82,82 %	88,21 %
3	85,97 %	80,34 %	84,20 %	84,98 %	86,96 %

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

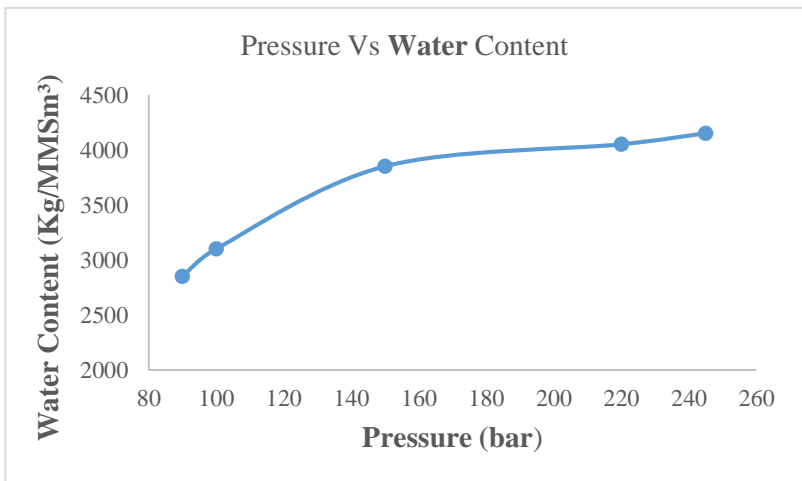
APENDIKS D

KADAR H₂O DIDALAM CO₂ TERHADAP TEKANAN SATURASI AIR

Kadar H₂O dalam CO₂ dapat dilihat pada Tabel D.1 yang merupakan hasil interpretasi dari penelitian yang telah dilakukan oleh Salari (2008). Tren kenaikan kadar H₂O dalam CO₂ terhadap kenaikan tekanan saturasi air dapat dilihat pada Gambar D.1

Tabel D1 Kelarutan Air dalam Karbon dioksida pada suhu 50°C dengan Berbagai Tekanan

Tekanan Saturasi (Bar)	Kandungan Air (Kg/MMSm ³)
90	2850
100	3100
150	3850
220	4050
245	4150



Gambar D.1 Kelarutan Air dalam Karbondi oksida pada Tekanan 90, 100, 150, 220, dan 245 bar pada suhu 40°C

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

APENDIKS E

PERHITUNGAN % KONSENTRASI CO₂ DALAM H₂O

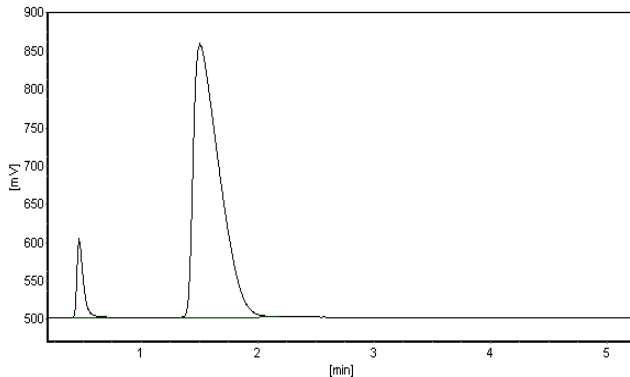
➤ **Contoh Perhitungan % Konsentrasi CO₂ dalam H₂O**

Untuk menghitung % konsentrasi CO₂ harus menginjeksi data gas standart terlebih dahulu.

1. Gas Standart CO₂

Instrument Condition:

Inst. Model : GC7900
Detector : TCD, Temp = 200°C, Current: 60 mA
Inlet : CIP, Temp = 80°C
Coloumn : Porapak Q
Oven : 43°C (8 min)



Gambar E.1 Luas area Udara dan CO₂ gas standart

General Result

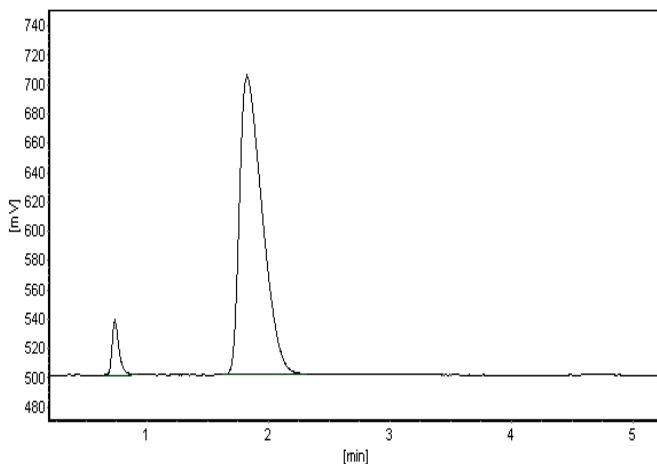
Nos	Compound Name	R.Time	Height	Area	Area%	Type
1	Udara	0.463	100324	384407	6.5535	BB
2	CO ₂	1.503	356002	5481271	93.4465	BB
TOTAL			456326	5865678	100	

1. Sampel 90 Bar

Chrom. File Name : C/D-7900E\ChrData\Sampel CO₂ 2
Method Name : Biogas Porapak Q (Area ESTD)

Instrument Condition:

Inst. Model : GC7900
Detector : TCD, Temp = 200°C, Current: 60 mA
Inlet : CIP, Temp = 80°C
Coloumn : Porapak Q
Oven : 43C (8 min)



Gambar E.1 Luas area Udara dan CO₂ gas tekanan 90 bar

General Result

Nos	Compound Name	R.Time	Height	Area	Area%	Type
1	Udara	0.734	36358	145297	5.20161	BB
2	CO ₂	1.824	203517	2648017	94.79839	BB
TOTAL			239875	2793314	100	

Rumus % Konsentrasi CO₂

$$\% \text{ Konsentrasi } CO_2 = \frac{\text{Luas Area Sampel}}{\text{Luas Area Gas } CO_2 \text{ Standar}} \times \% \text{ Kemurnian Gas } CO_2 \text{ Standar}$$

Diketahui: Kemurnian gas CO₂ Standar = 99.99 % (PT. Samator Gas)

Sampel 1 (Tekanan 90 bar)

$$\% \text{Konsentrasi } CO_2 = \frac{2753438}{5481271} \times 99.99\% = 50.22 \%$$

Variabel Tekanan	% Konsentrasi CO ₂
90	50,22 %
100	42,83 %
150	38,48 %
220	32,41 %
245	31,11 %

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BIODATA PENULIS



Septian Adi Gita Prastiyo, mahasiswa kelahiran Bekasi, 27 September 1993 ini merupakan anak ketiga pasangan Gimo Anang S. dan Tatik Kushartini. Penulis telah menempuh pendidikan formal di SDN Mustika Jaya III Kota Bekasi, SMPN 26 Kota Bekasi, dan SMAN 09 Kota Bekasi.

Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan di Program Studi Diploma III Teknik Kimia Universitas Diponegoro dan melanjutkan Kuliah S1 di Departemen Teknik Kimia, Fakultas Teknologi Industri, ITS Surabaya.

Pada tahun terakhir kuliah, penulis melakukan penelitian di Laboratorium Teknologi Material untuk menyelesaikan tugas Pra Desain Pabrik melalui bimbingan Bapak Firman Kurniawansyah, S.T., M.Eng., Sc., Ph.D dan Ibu Prida Novarita T S.T, M.T. Dan skripsi melalui bimbingan Bapak Firman Kurniawansyah, S.T., M.Eng., Sc., Ph.D dan Bapak Dr. Ir. Sumarno, M.Eng. Penulis bisa menyelesaikan tugas Pra Desain Pabrik yang berjudul **“Portland Composite Cement (PCC)”** serta skripsi yang berjudul **“Pembentukan Kompleks Inklusi terhadap Ketoprofen – β -Cyclodextrin dengan Kombinasi H₂O Terlarut dalam CO₂ Superkritis.**

Contact Person

Phone : +628 9517 9434 25

Email : ian_crew@yahoo.com

BIODATA PENULIS



Sandy Endi Rahman, mahasiswa kelahiran Jombang, 04 Juli 1993 ini merupakan anak tunggal dari pasangan Hadi Budiono dan Endah Ismiati. Penulis telah menempuh pendidikan formal di MIN Kauman Utara Jombang, MTsN Tambak Beras Jombang, dan SMAN 3 Jombang.

Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan di Program Studi Diploma III Teknik Kimia Fakultas Teknologi Industri, ITS Surabaya dan melanjutkan Kuliah S1 di Departemen Teknik Kimia, Fakultas Teknologi Industri, ITS Surabaya.

Pada tahun terakhir kuliah, penulis melakukan penelitian di Laboratorium Teknologi Material untuk menyelesaikan tugas Pra Desain Pabrik melalui bimbingan Bapak Firman Kurniawansyah, ST., M.Eng.Sc., Ph.D dan Ibu Prida Novarita T ST., MT. Dan skripsi melalui bimbingan Bapak Firman Kurniawansyah, ST., M.Eng.Sc., Ph.D dan Bapak Dr. Ir. Sumarno, M.Eng. Penulis bisa menyelesaikan tugas Pra Desain Pabrik yang berjudul **“Portland Composite Cement (PCC)”** serta skripsi yang berjudul **“Pembentukan Kompleks Inklusi terhadap Ketoprofen $-\beta$ -Cyclodextrin dengan Kombinasi H₂O Terlarut dalam CO₂ Superkritis.**

Contact Person

Phone : +62822 4512 7944

Email : sandy_53124@yahoo.co.id